Universität Hamburg
DER FORSCHUNG | DER LEHRE | DER BILDUNG

Fachbereich biologie
Institut für pflanzenwissenschaften
und mikrobiologie

Entwicklungsbiologie
Sommersemester 2020

Einführung, Geschichte Keimbahn und Gametogenese

Vorlesung Entwicklungsbiologie

Zoologischer Teil

SoSe 2020

Themen:

25.05.:	Einführung, Geschichte, Keimbahn, Gametogenese	**Bommert**
08.06.:	Befruchtung, Frühentwicklung, Keimblätter; Modellsystem Seeigel	**Bommert**
15.06.:	Entwicklung der Vertebraten: Modellsysteme Amphibien + Huhn	**Knop**
22.06.:	Entwicklung: Modellsysteme Säuger + Drosophila	**Knop**
29.06.:	Entwicklungsbiologie: Medizin - Umwelt – EvoDevo :	**Lohr**
06.07.:	Modellsysteme Caenorhabditis etc.; Organogenese der Wirbeltiere	**Schnittger**

Dozent:

Bücher

- **Müller, W. und M. Hassel: Entwicklungsbiologie und Reproduktionsbiologie. 6. Auflage (2018), Springer: € 55; im Netz: http://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-28383-3**

- **Wolpert, L., et al.: Principles of Development; 6. Auflage (2019), Oxford University Press : ~€ 60,-**

- **Gilbert, S.F.: Developmental Biology, 11. Auflage (2017), Sinauer: ~ € 60,-**

Klausur:

- **Freitag, xx.xx.20 um 08:00 am IPM**

Großer Hörsaal/Carl v. Linné Hörsaal

Nachklausur:

- **Freitag, xx.xx.20 um 10:00 am IPM**

Großer Hörsaal/Carl v. Linné Hörsaal

Was ist Entwicklungsbiologie?

- Wie **entwickelt** aus einer (befruchteten) Eizelle verschiedene Zelltypen, Gewebe und schließlich das adulte Tier?

  => **Differenzierung**, **Morphogenese**, **Wachstum** **(+ Reproduktion)**

- Entwicklung vermittelt zwischen **Genotyp** und **Phänotyp**
- Einfacher Ausgangszustand => **komplexe** Strukturen + Gestalt

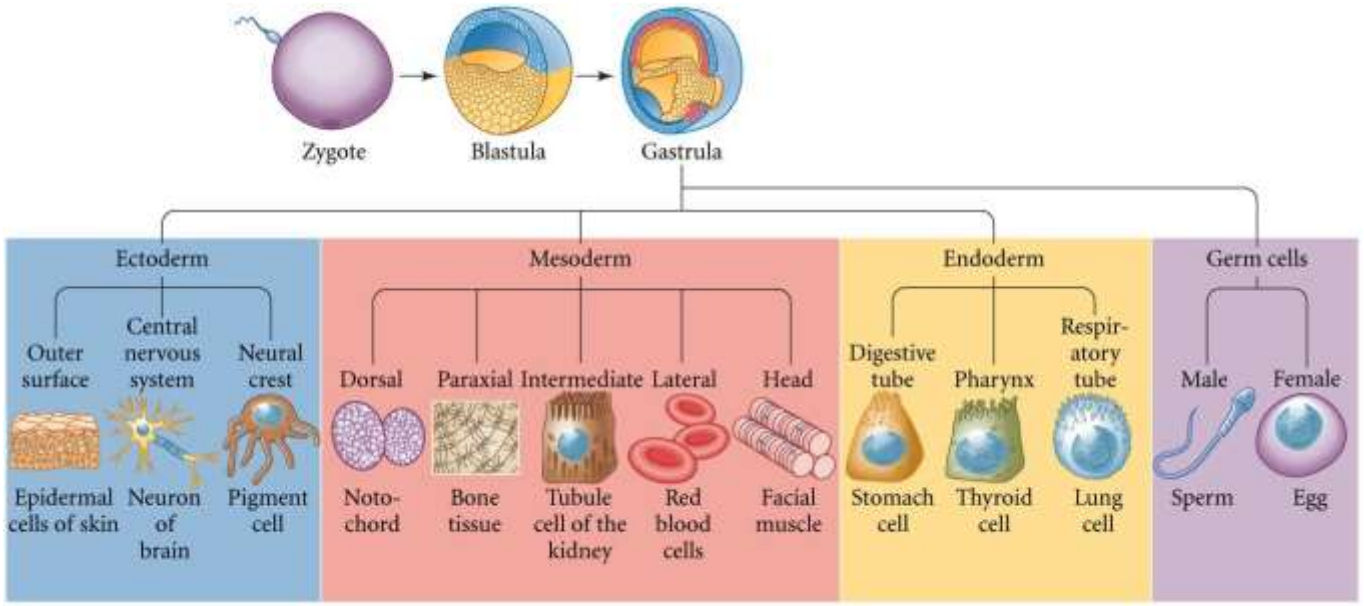
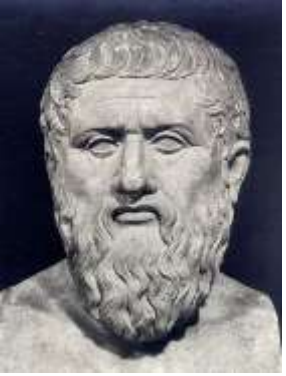


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

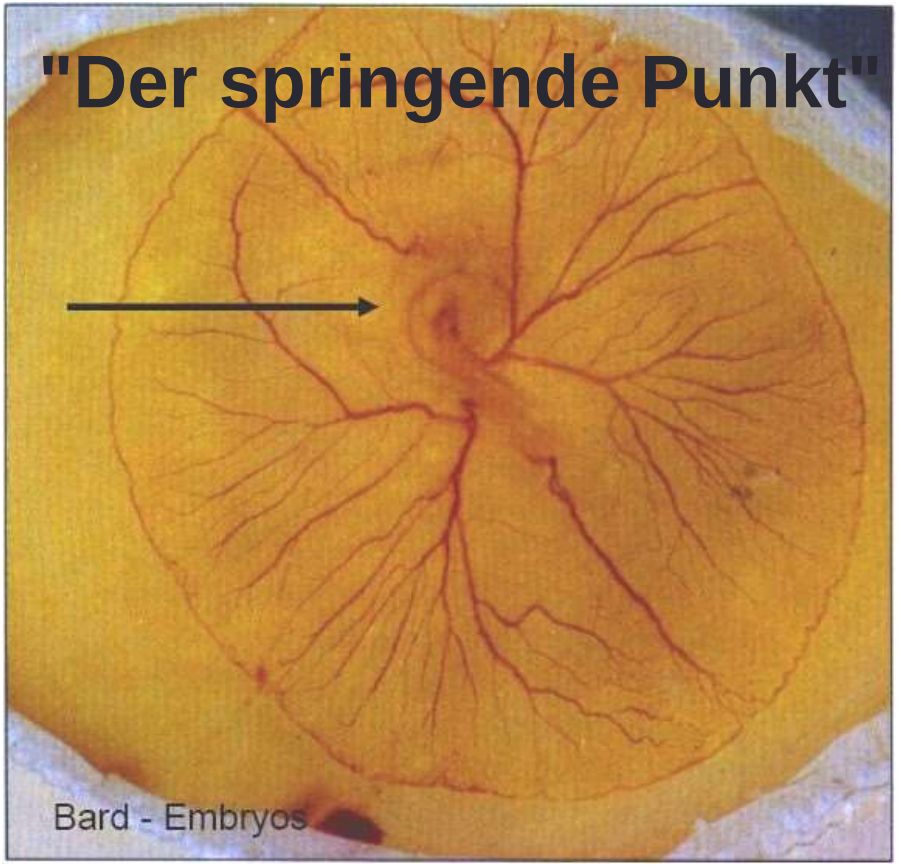
- "teleonomischer" Prozess (scheinbar zielgerichtet)



Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Wie alles begann...

Aristoteles
(384–322 v. Chr.)



- Aristoteles beobachtete ein Blutfleck, "welcher Punkt, wie ein Lebewesen, hüpfe und springe".
- Bildung komplexer Strukturen aus einer anfangs unförmigen Masse: Morphogenese
- Die Energie, die die Morphogenese vorantreibt: Entelechie

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Renaissance der Entwicklungsbiologie

Volcher Coiter
(1514-1567)

- Der Holländer **Coiter** war der erste, der die **Embryologie** als eigenständige und vollwertige medizinische Disziplin behandelte.
- Untersuchte Hühnerembryonen, deren Entwicklung er Tag für Tag bis zum Schlüpfen beschrieb.
- Er erklärte, dass der Embryo in einem Ei entstehe und das Ei im Ovar.

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Renaissance der Entwicklungsbiologie

William Harvey
(1578 –1657)

- Der Engländer **William Harvey** dehnte diese These aus: "**ex ovo omnia**“ oder“ **omne vivum ex ovo**“. (Alles Leben stammt aus einem Ei.)
- Seine Hypothese ist zwar richtig, jedoch war das beschriebene Säugerei ein Blastula-Stadium.
- Das tatsächliche Säugerei wurde erst im 18. Jahrhundert von von Baer entdeckt.

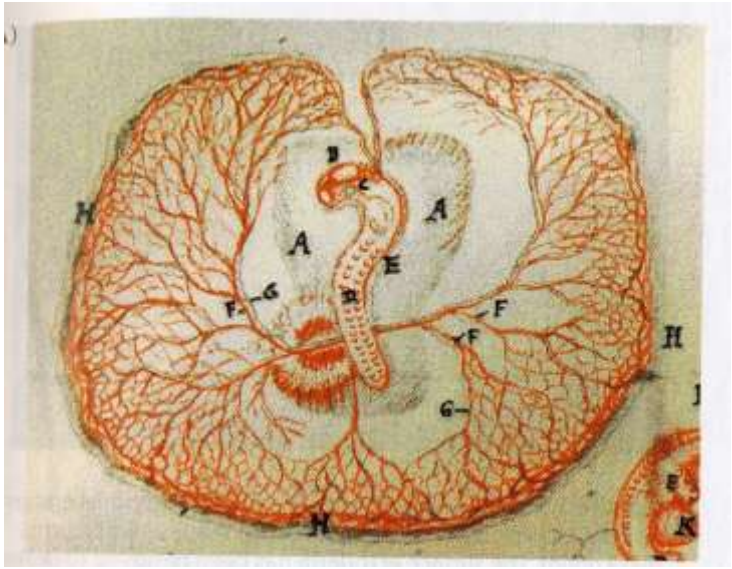
Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Renaissance der Entwicklungsbiologie

Marcello Malpighi
(1628–1694)

Seine 1672 veröffentlichten Kupferstiche zeigen die Entwicklung von:

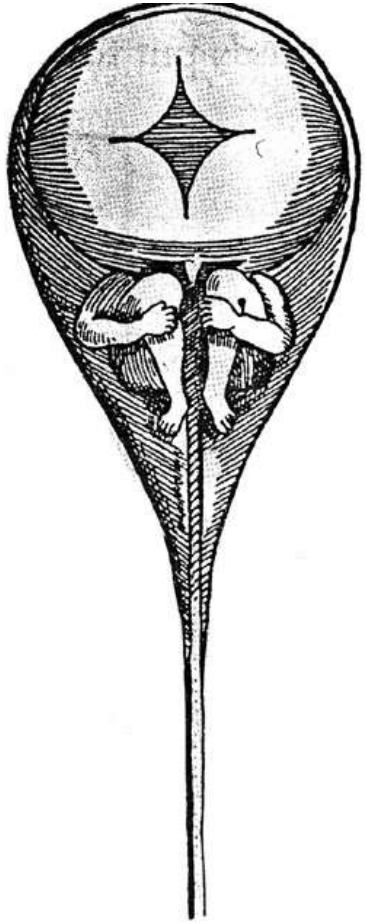
- Neuralfalten (ZNS entsteht)
- Somiten (Wirbel und Muskulatur)
- Blutgefäßen



Malpighi war, wie viele Forscher seiner Zeit, Anhänger der Präformationslehre:
Alle Strukturen sind bereits im Kleinsten vorgeformt.

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Präformationslehre:



"Homunculus"

- **Marcello Malpighi**
- **Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723)**

- Mikroskopbauer
- Mechanische Entfaltung von - im Embryo vorgeformten - Strukturen
- Spermien enthalten kleine Organismen: "Animalcula" (Tierchen)

"**Animalculisten**“ vs. "**Ovisten**"

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Präformation vs. Epigenese

Lazzaro Spallanzani / Priester und Philosoph (1729 - 1799)

- Künstlicher Befruchtung bei Fröschen: sowohl **Ei** als auch **Samenzelle** sind für die Entwicklung notwendig.

Caspar Friedrich Wolff / Anatom und Physiologe (1734 – 1794)

- Hühnchendarm ist **nicht** präformiert, sondert bildet sich während der Morphogenese
- **VITALIST**: => besondere Kraft, "*vis essentialis*“, die allem Lebendigem inne wohne.

August Weismann
(1834 - 1914)

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Definition der Keimbahn

„Eigenschaften werden nur über die **Keimzellen** an die Nachkommen weiter gegeben, nicht jedoch über die **Somazellen**“

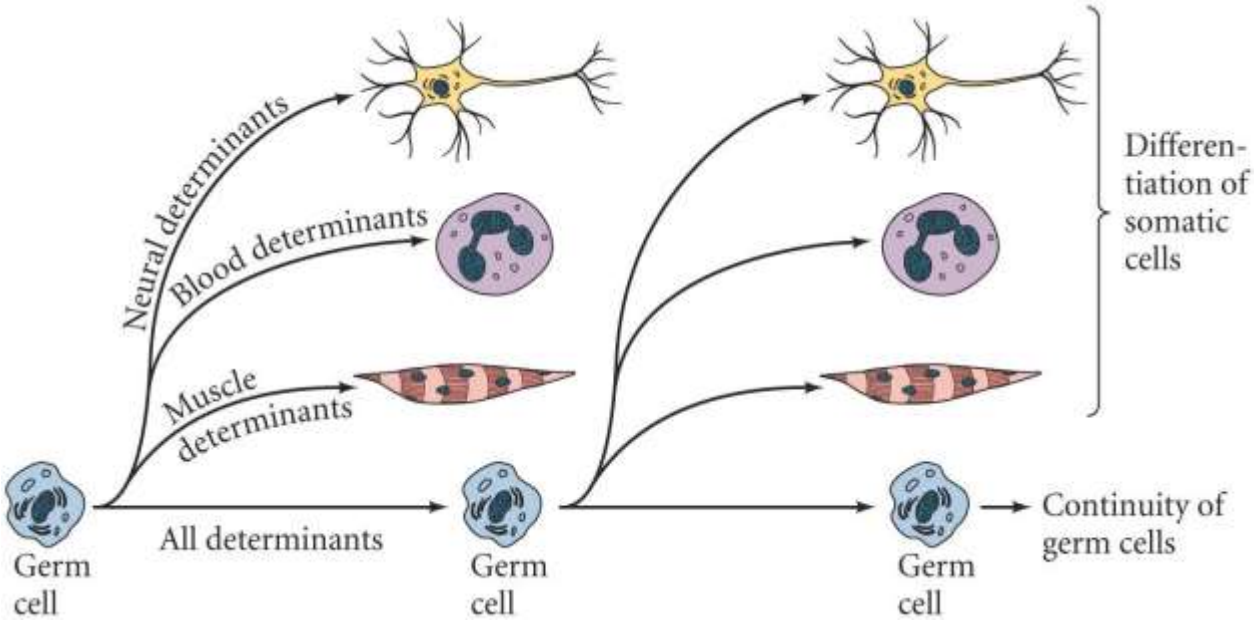


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Soma

Keimbahn

August Weismann (1834 - 1914)

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Keimbahn + Mosaikentwicklung

- Warum entstehen aus einer homogenen Zygote verschiedene Zelltypen entstehen.
- Er prägte den Begriff "Differenzierung"
- Er vermutete in der Zygote Faktoren (Determinanten), die während der Furchung ungleich auf Tochterzellen verteilt würden und deren zukünftige Entwicklung steuerten.
- Er unterschied zwischen zytoplasmatischen Faktoren und Kernfaktoren.

„Theorie der Mosaikentwicklung“= *deterministisches Model*

Mosaikmodell darum, da man das Ei als ein Mosaik ansehen konnte, das aus einzelnen unterschiedlich verteilten Determinanten besteht

Wilhelm Roux
(1850 - 1924)

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Mosaik vs. Regulation

Wilhelm Roux (1887) Amphibienkeim:

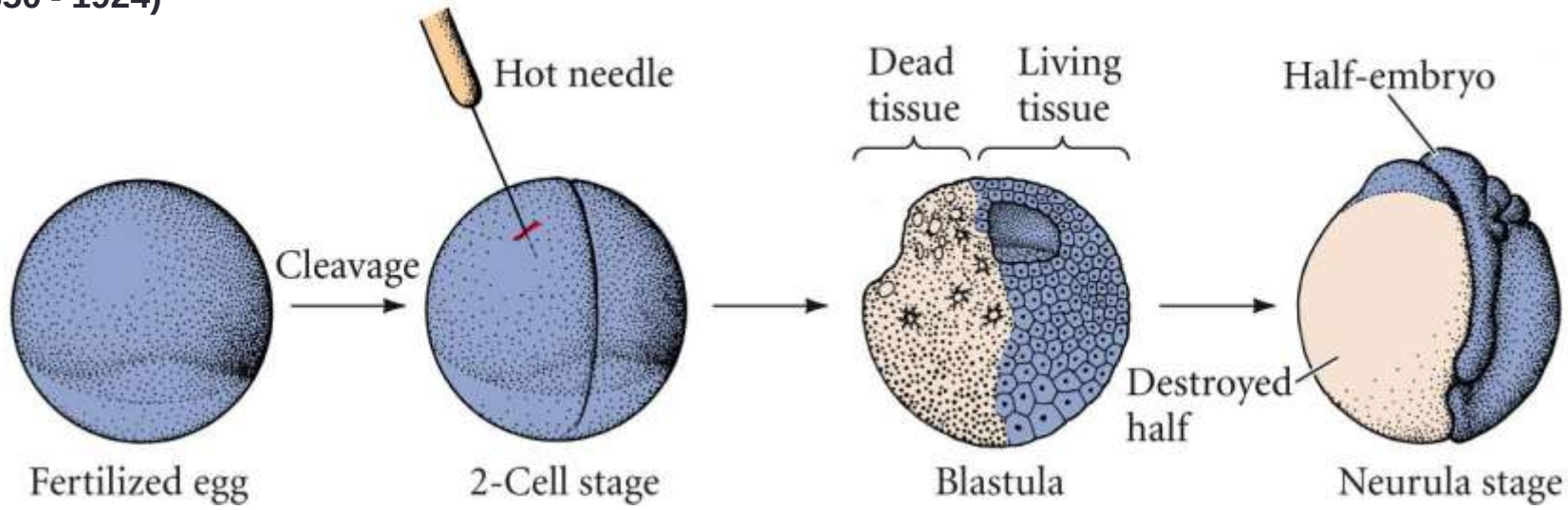


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Mosaikentwicklung?

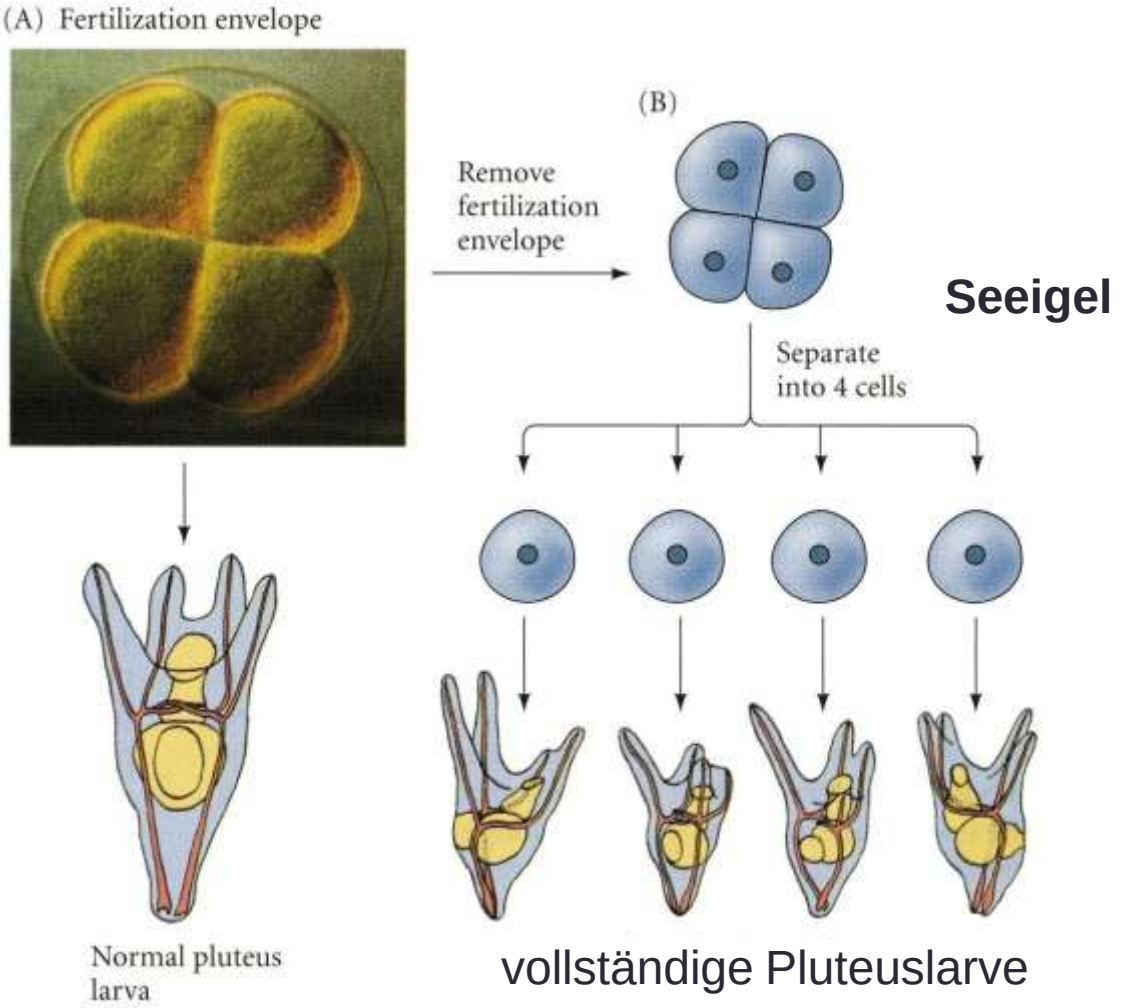
"Determinanten" in der Zelle, die Schicksal bestimmen

Hans Driesch
(1867-1941)

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Mosaik vs. Regulation

Fähigkeit der Pluteuslarve zur Regulation



Seeigel

vollständige Pluteuslarve

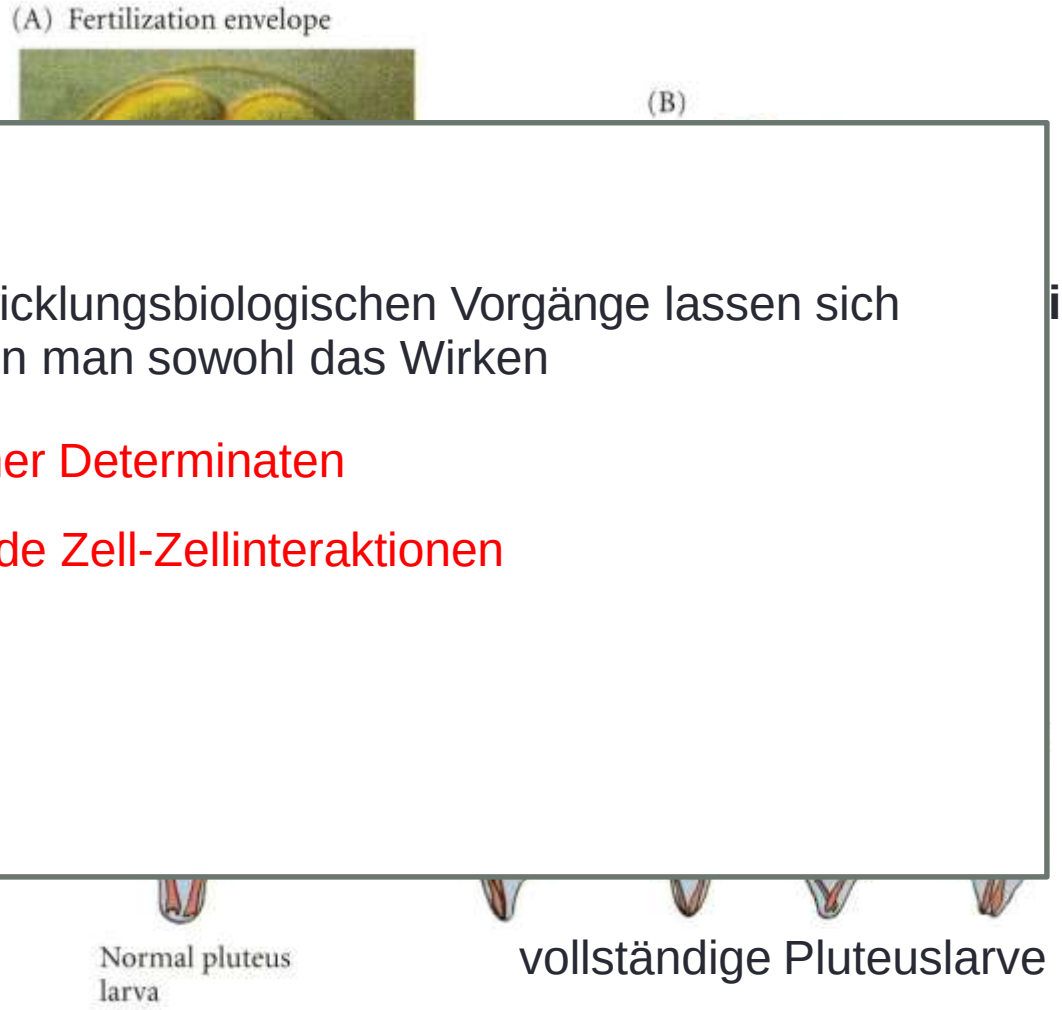
Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Hans Driesch
(1867-1941

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Mosaik vs. Regulation

Fä
Plut **igel**
R



Die meisten entwicklungsbiologischen Vorgänge lassen sich nur erklären, wenn man sowohl das Wirken

- cytoplasmatischer Determinaten
- regulativ wirkende Zell-Zellinteraktionen

in Betracht zieht.

vollständige Pluteuslarve

Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Induktion + Organisator

Hilde Mangold
(1898 - 1924)

Hans Spemann +
Hilde Mangold:

Transplantations-versuche mit Molchembryos

A. Frühe Gastrula
= Entwicklung
ortsgemäß

B. Späte Gastrula
= Entwicklung
herkunftsgemäß

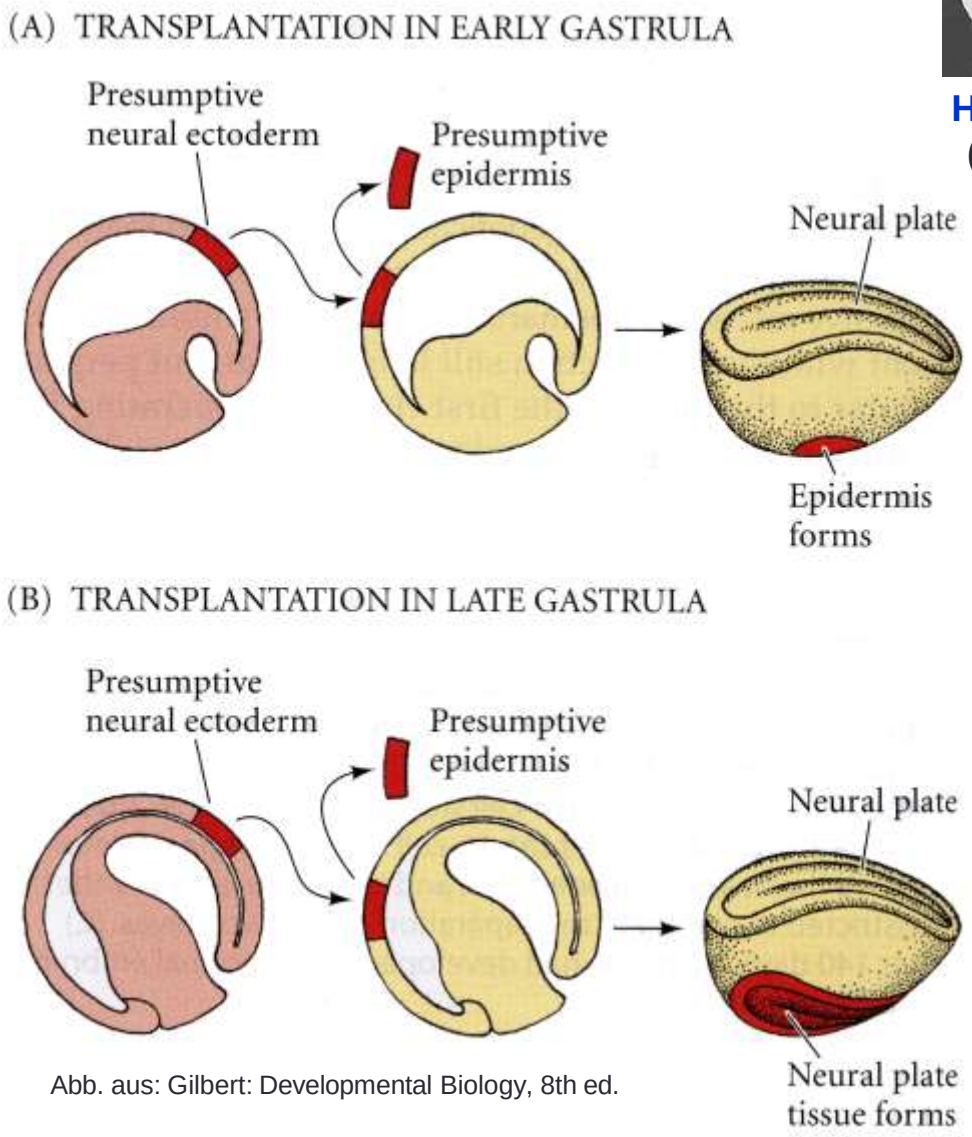


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Organisator + Induktion

Hans Spemann
(1869-1941)

Hans Spemann [Nobelpreis 1935] + Hilde Mangold (1922):

Transplantationsversuche

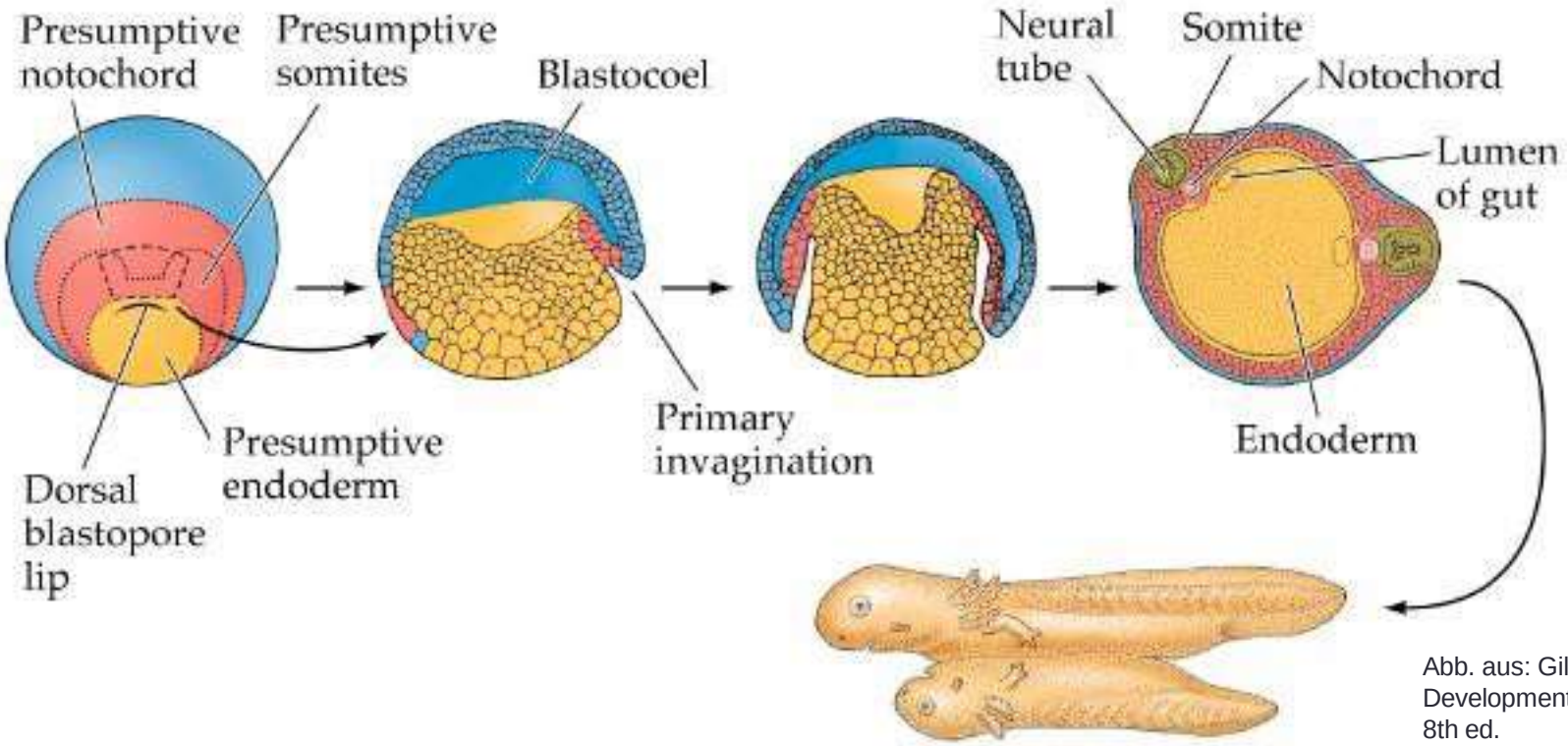


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Eine von einem Keimteil ausgehendes Signal beeinflusst die Entwicklung einer benachbarten Gewebes.

© 1998 Sinauer Associates, Inc.

Eine kurze Geschichte der Entwicklungsbiologie

Teil II: Die Neuzeit

- Genetik + Entwicklung (Trennung Genotyp und Phänotyp)
- DNA als Träger der Information
- Entwicklung und differentielle Genaktivität
- Epigenetik
- Zellbiologie und Zellkultur
- Molekularbiologische Methoden (z.B. Transgene Tiere, knock-out, CRISPR/Cas9 …)
- Evolution + Entwicklung ("EvoDevo")
- Modellorganismen

"Modellorganismen"

Vorteile von Modellorganismen:

- einfache Haltung und Züchtung
- kurze Generationsdauer
- große Nachkommenschaft
- große Eier (z.B. die Amphibien)
- transparente Eier (z.B. *Danio rerio*)
- leichte experimentelle Zugänglichkeit
- sequenziertes und annotiertes Genom

"Modellorganismen"

Invertebraten

Cnidaria: *Hydra*

Nematoda: *C. elegans*

Mollusca: *Aplysia*

Arthropoda: *Drosophila m.*

Echinodermata: Seeigel

Vertebraten

Osteichthyes : *Danio rerio*

Amphibibia: *Xenopus laevis*

Aves: *Gallus gallus*

Mammalia: *Mus musculus*
Rattus norvegicus

Ein erster Überblick:
z.B. Amphibienentwicklung

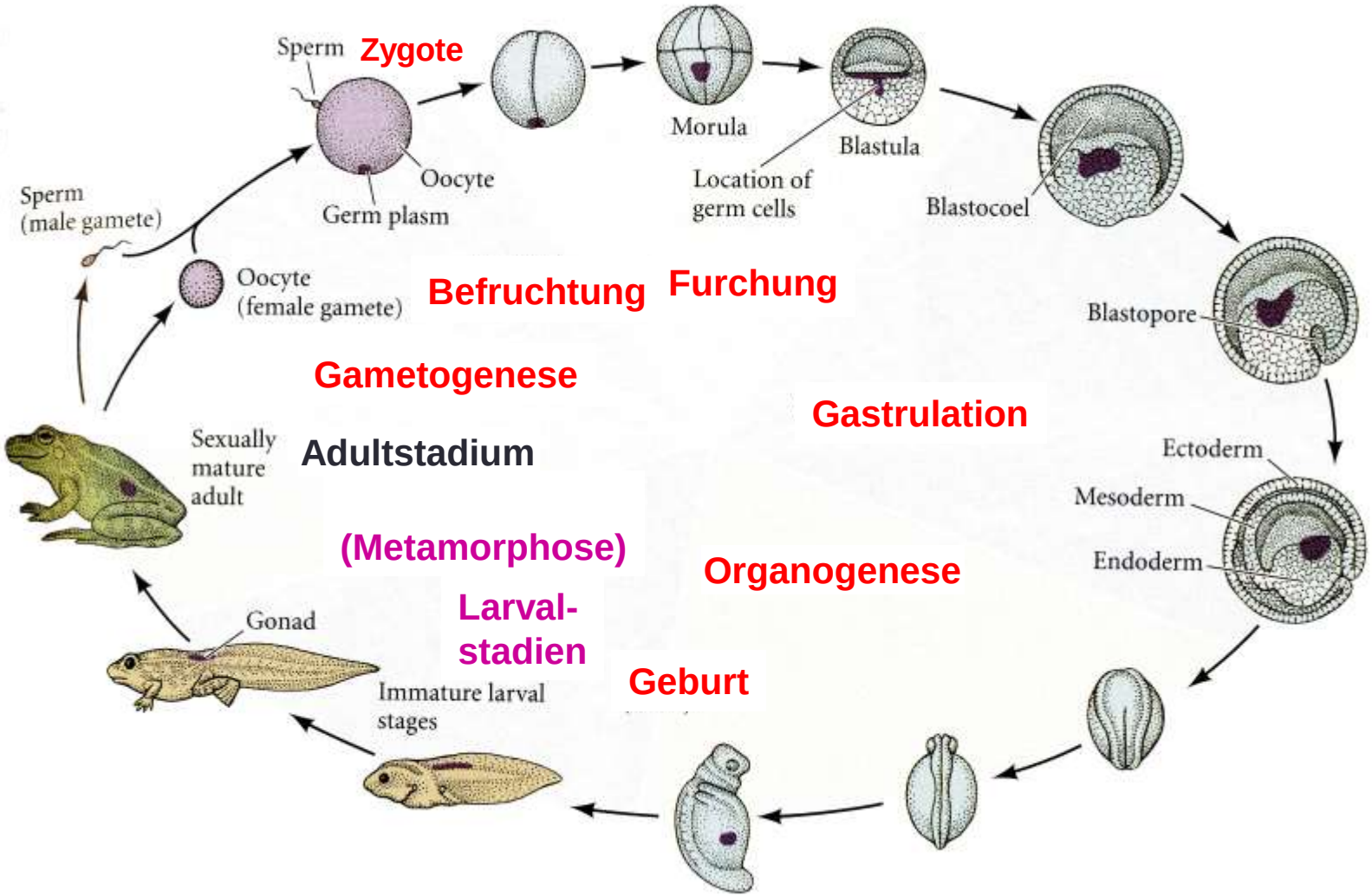
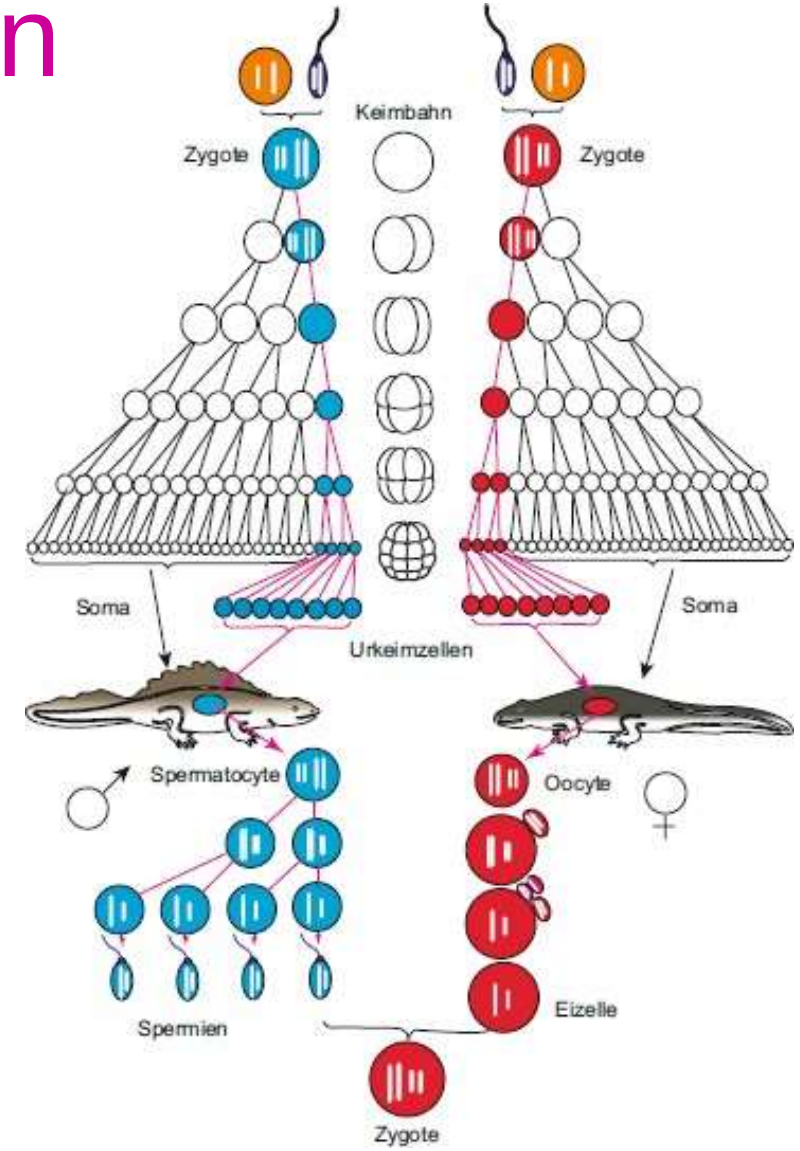


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

August Weismann
(1834 – 1914)

Die Keimbahn

- keine Vererbung von erworbenen Eigenschaften => **Keimbahn**
- Trennung von **somatischen Zellen** und **Keimzellen**
- In jeder Generation entstehen Soma- und Keimzellen
- Vererbung nur über Keimbahn
- Keimzellen: Eier + Spermien



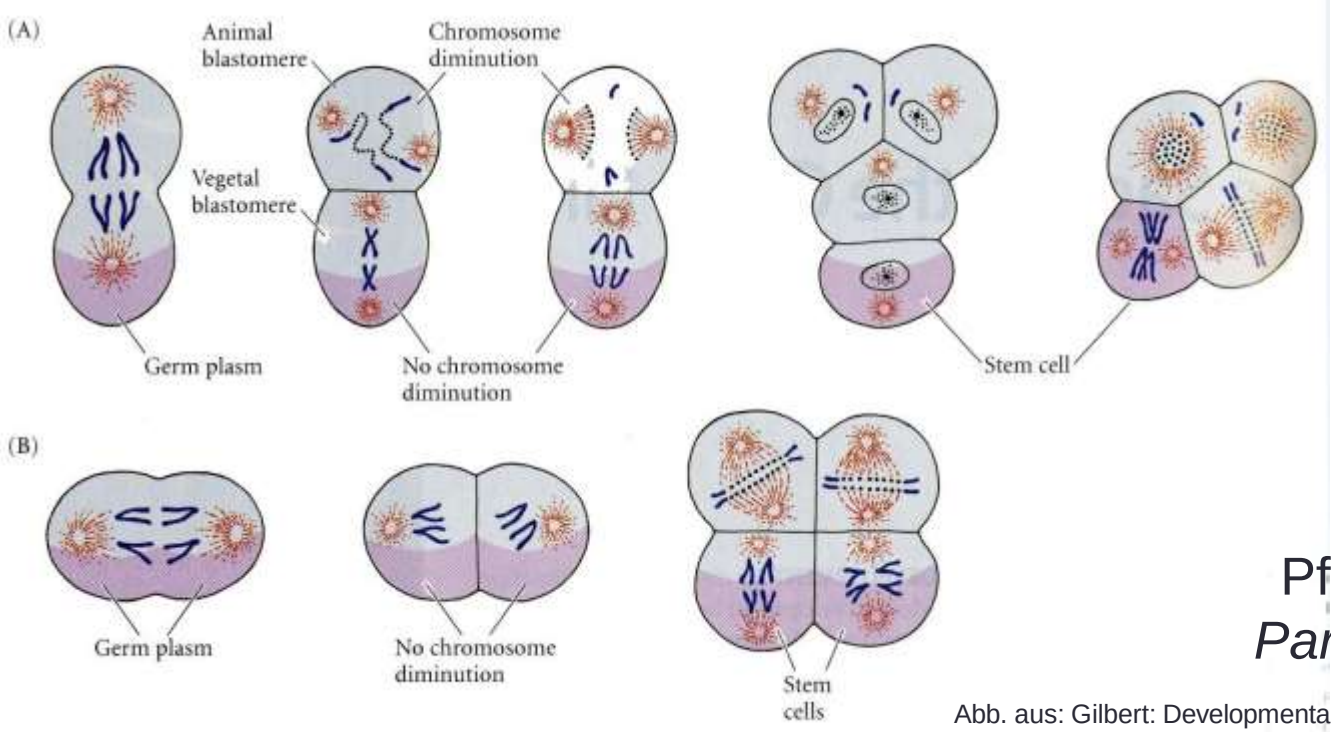
Woher weiß eine Keimzelle, dass sie Keimzelle wird?

Die Keimbahn

- Chromosomen-Diminution

(einige Nematoden, Copepoden, Fliegen)

Theodor Boveri
(1862-1915)



Pferdespulwurms
Parascaris equorum

Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Cytoplasmatische Determinanten => "Keimplasma"

(maternal angelegt)

Die Keimbahn: *Drosophila*

frühe Determination

- Einige Zellkerne wandern (nach der 9. Kernteilung) an das posteriore Ende (Polplasma) => **Polzellen (Urkeimzellen)**
- **Cytoplasmatische Faktoren** bestimmen Zellschicksal
- **Verhindern** Transkription + Translation => **keine Differenzierung** der Polzellen in andere Gewebe

=> wenn Zellen nichts anderes werden, werden sie **Keimzellen**

Bereits in Oozyte (maternal) angelegt

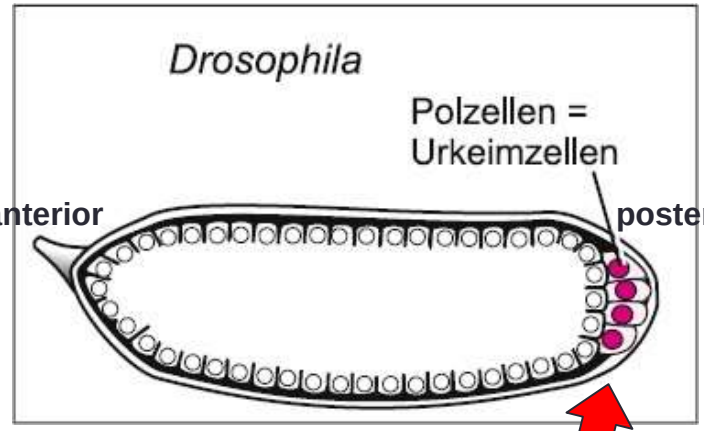


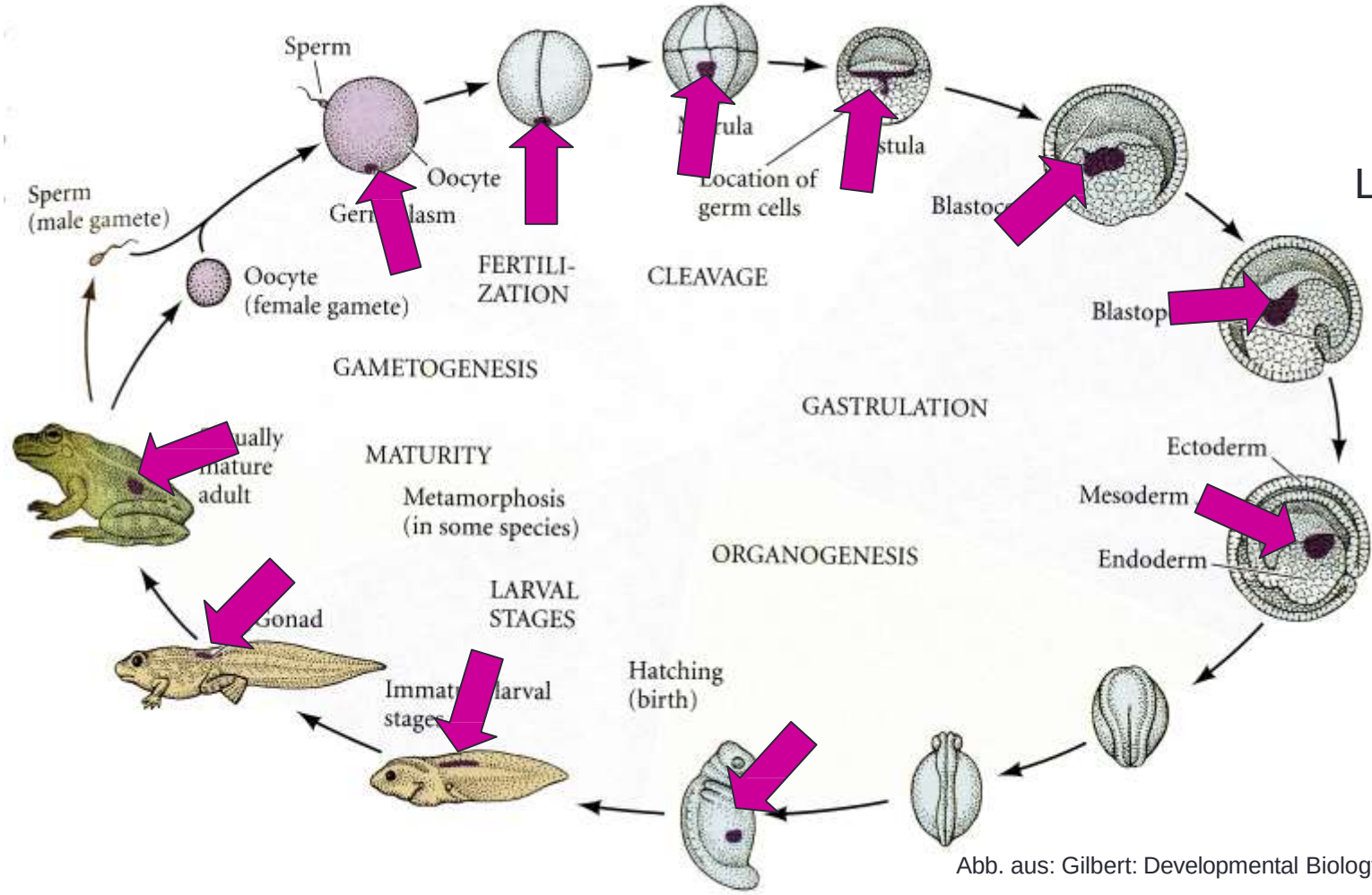
Abb. aus: Müller, Hassel: Entwicklungsbiologie, [illegible] Auflage

germ cell less
polar granule component
vasa
nanos
oskar
mtRNA ....

Die Keimbahn: Amphibien

frühe Determination

- In Oozyte angelegtes **Keimplasma** => v.a. **RNA-haltige Granula (RNPs; =** Ribonukleotidpartikel**)**
- Homologe von *nanos* und *oskar* determinieren das Schicksal einzelner Zellen als Keimzellen, die dann in die mesodermalen Gonadenanlagen wandern.



Leopard frog

vasa
nanos

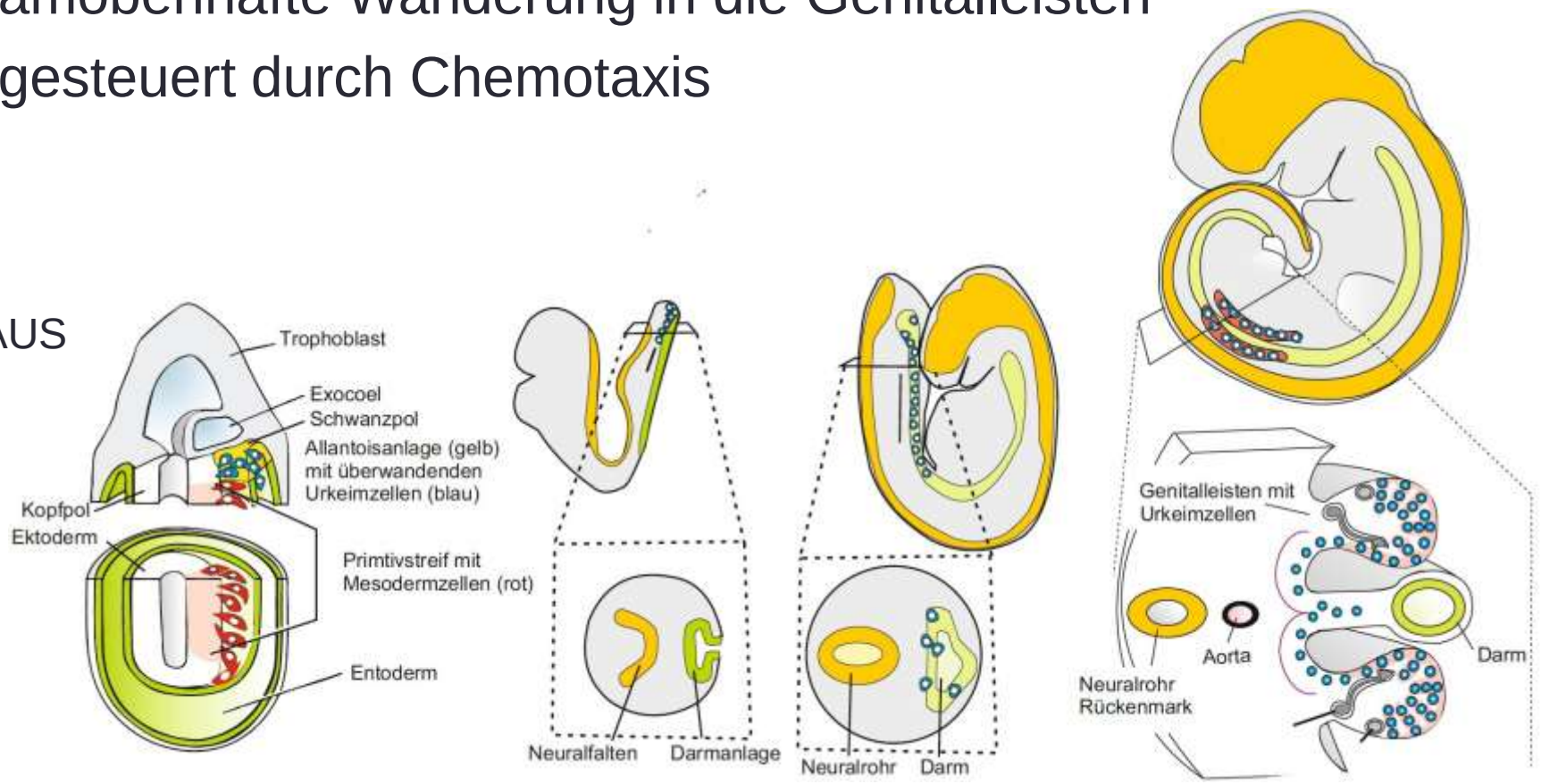
Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

Die Keimbahn: Vögel + Säuger

späte Determination

- <u>Kein</u> **Keimplasma** => keine maternalen Faktoren
- Induktion von endodermalen Zellen
- amöbenhafte Wanderung in die Genitalleisten
- gesteuert durch Chemotaxis

MAUS



Die Keimbahn: Vögel + Säuger

- **<u>Kein</u> Keimplasma => keine maternalen Faktoren => Induktion + Wanderung von Endodermzellen (gesteuert durch Chemotaxis)**

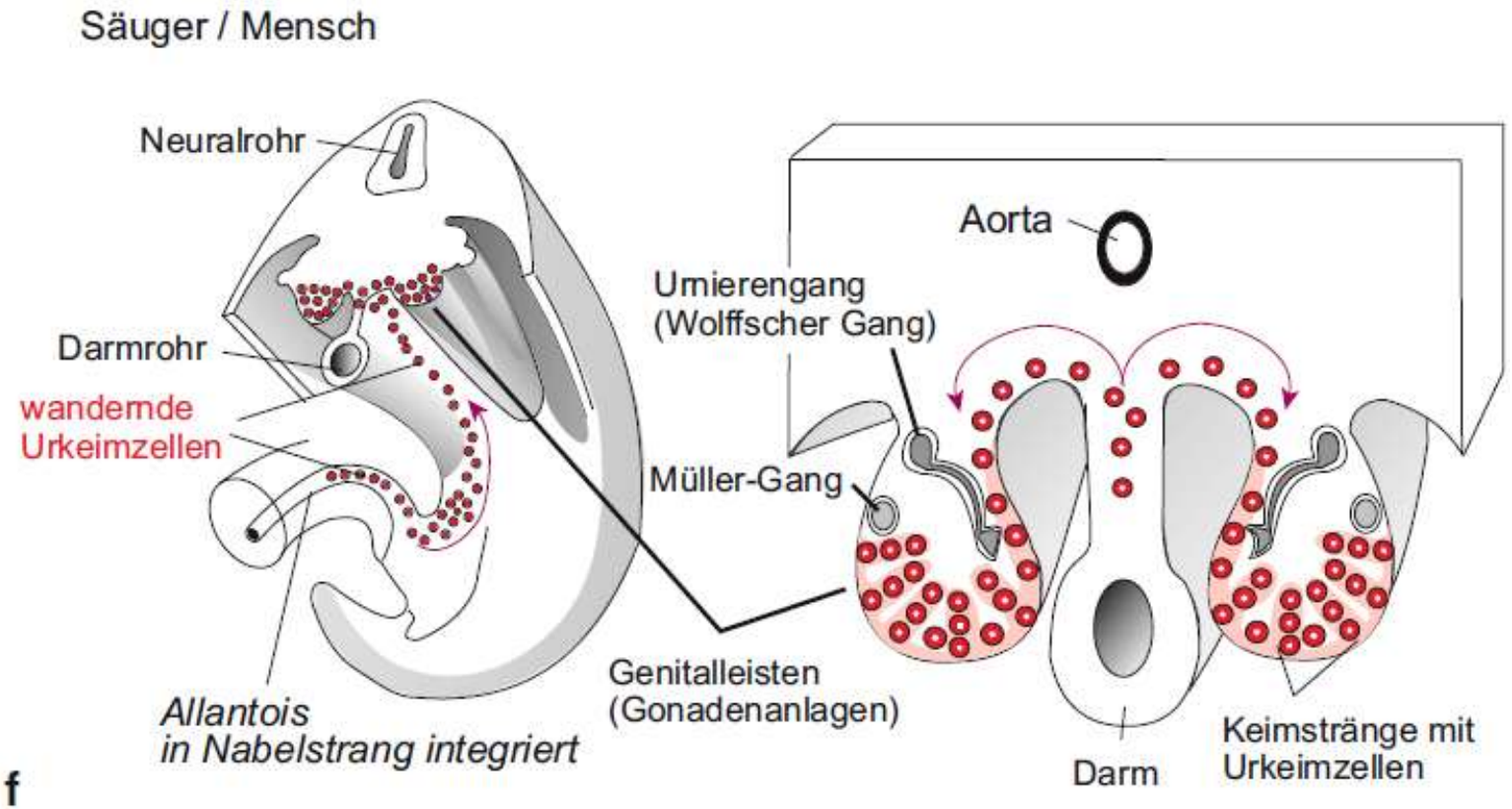


Abb. aus: Müller, Hassel: Entwicklungsbiologie, 5. Auflage

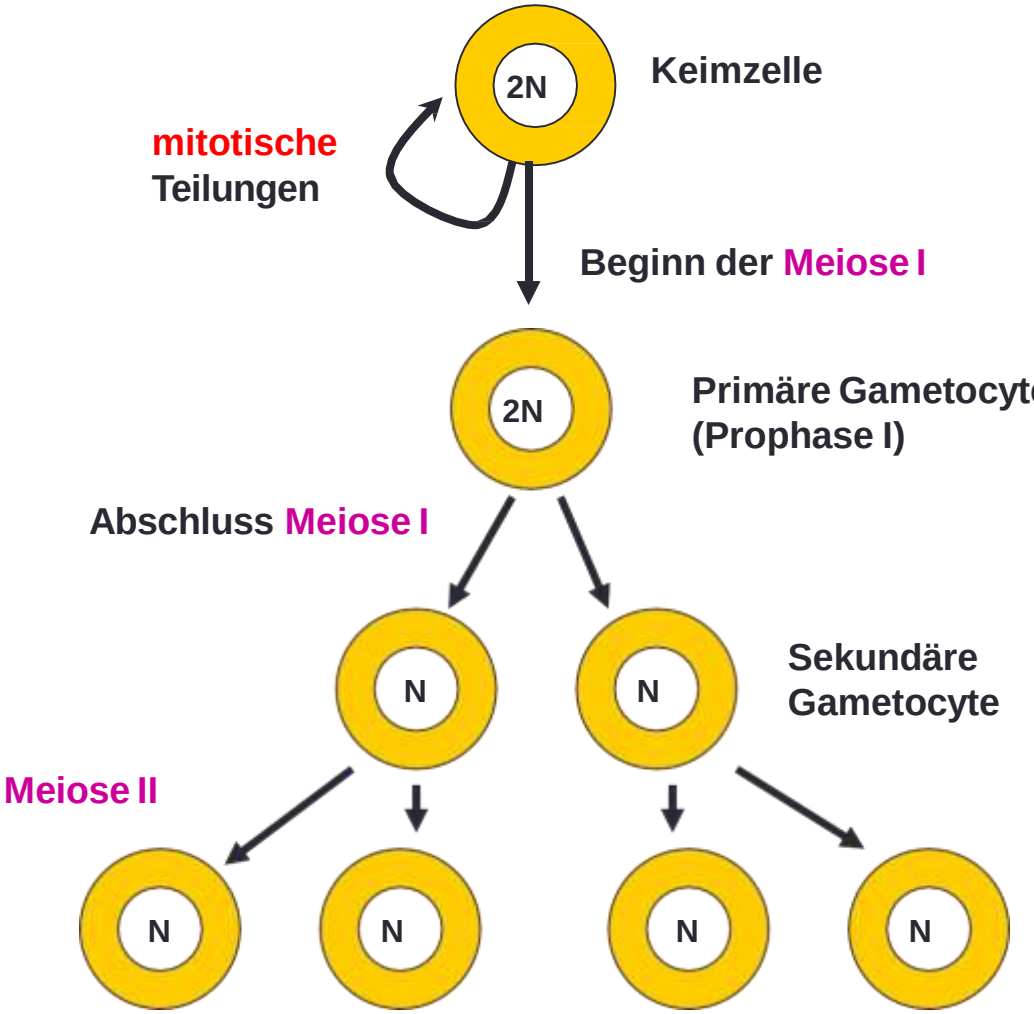
Die Keimbahn: Vögel + Säuger

Eizelle oder Spermium:

- **Urkeimzellen** wandern zu indifferenten **Gonaden**
- Differenzierung der Keimzellen in **Gonaden**

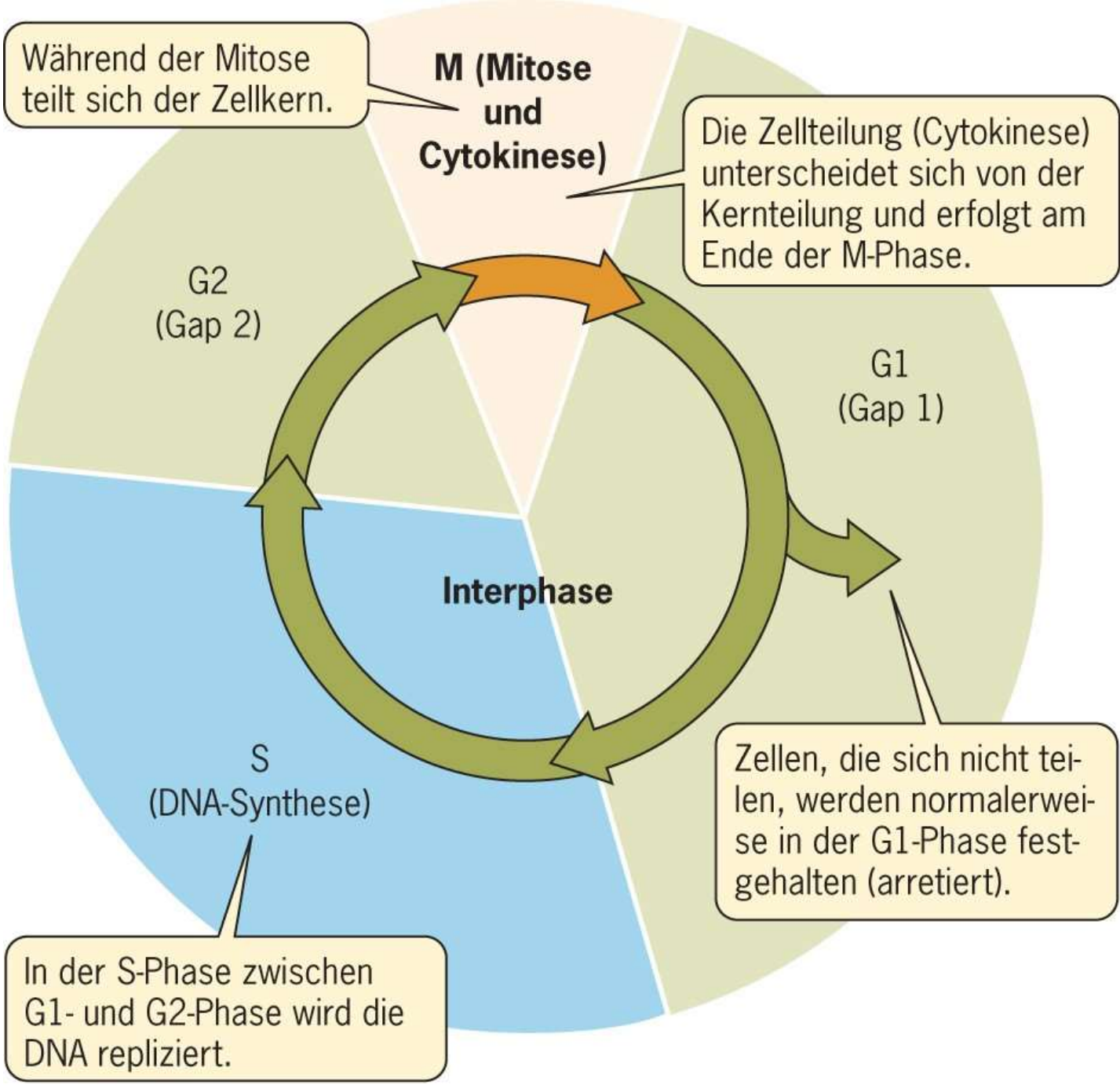
  => **Gametogenese:** Bildung von Gameten, d.h., Entstehung von **Spermien** oder **Eizellen**
- Mark (Medulla): **Spermatogonien**
- Rindenschicht (Cortex): **Oogonien**
- ***SRY*-Gen** ("*sex-determinating region of the Y chromosome*") = **TDF** ("*testis-determinating factor*") => ♂; kein SRY-Gen => ♀

Gametogenese: Allgemeiner Überblick



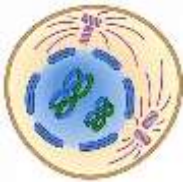
- ♂: **Spermatogenese**
- ♀: **Oogenese**
- **mitotische** Proliferation gefolgt von **meiotischen** Reduktionsteilungen
- 2N =diploid, N = haploid

Zur Erinnerung: Der Zellzyklus


Während der Mitose teilt sich der Zellkern.
M (Mitose und Cytokinese)
Die Zellteilung (Cytokinese) unterscheidet sich von der Kernteilung und erfolgt am Ende der M-Phase.
G2 (Gap 2)
G1 (Gap 1)
Interphase
S (DNA-Synthese)
Zellen, die sich nicht teilen, werden normalerweise in der G1-Phase festgehalten (arretiert).
In der S-Phase zwischen G1- und G2-Phase wird die DNA repliziert.

Aus Purves/Sadava/Orians/Heller, *Biologie*, 7. Aufl., © 2006 Elsevier GmbH

Zur Erinnerung: Die Mitose



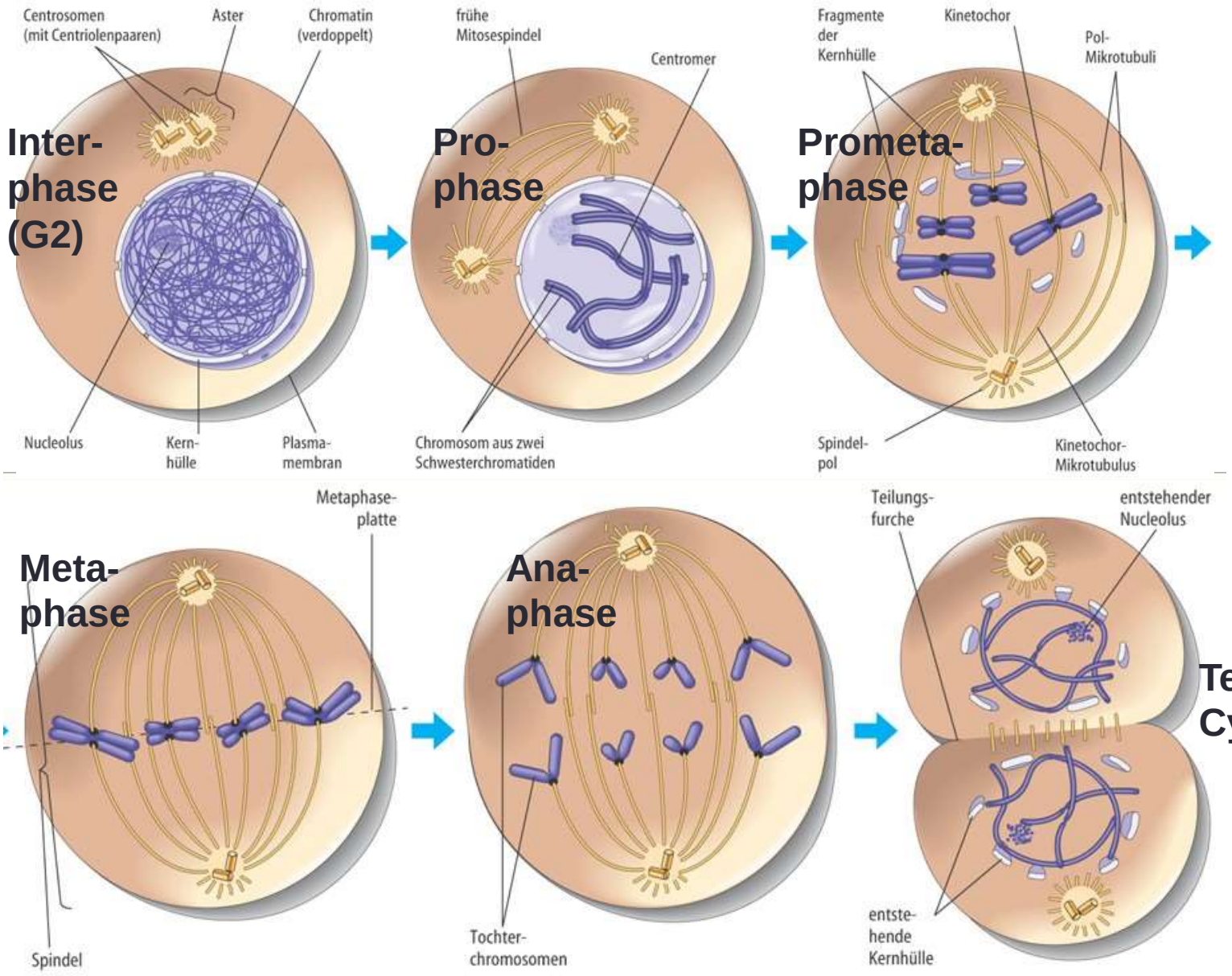
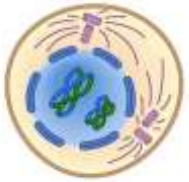


Abb. aus: NA Campbell, 2003, Biologie, Spektrum



Meiose: Die Reifeteilung

Findet nur in der Keimbahn zur **Bildung der Gameten** statt:

1)Reduktion der Chromosomenzahl von einem diploiden (2N) auf einen haploiden (N) Chromosomensatz

2) Neuverteilung der Chromosomen

3) Neukombination der Gene (crossing over)

=> 1 Zelle (2N) => 4 Zellen (N) (Gameten)

Meiose I

= eigentliche Reduktionsteilung (2N => N)
=> Trennung der homologen Chromosomen

Interphase **Prophase I** **Metaphase I** **Anaphase I**

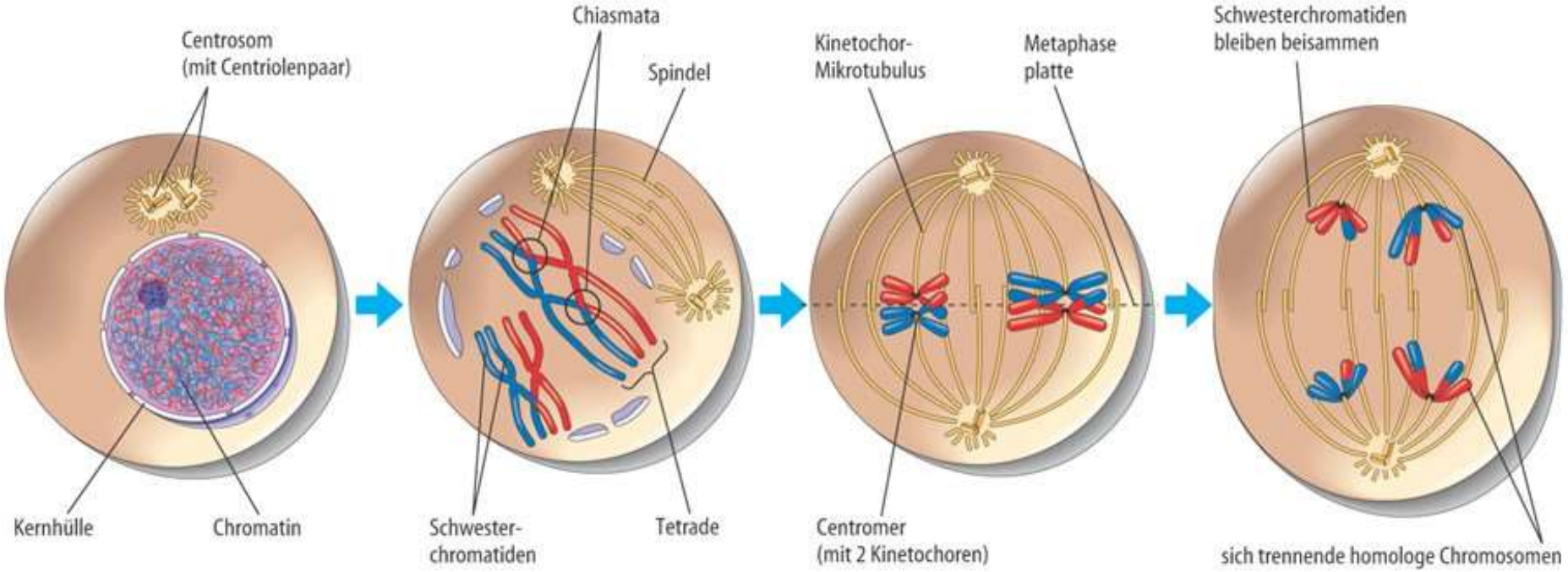
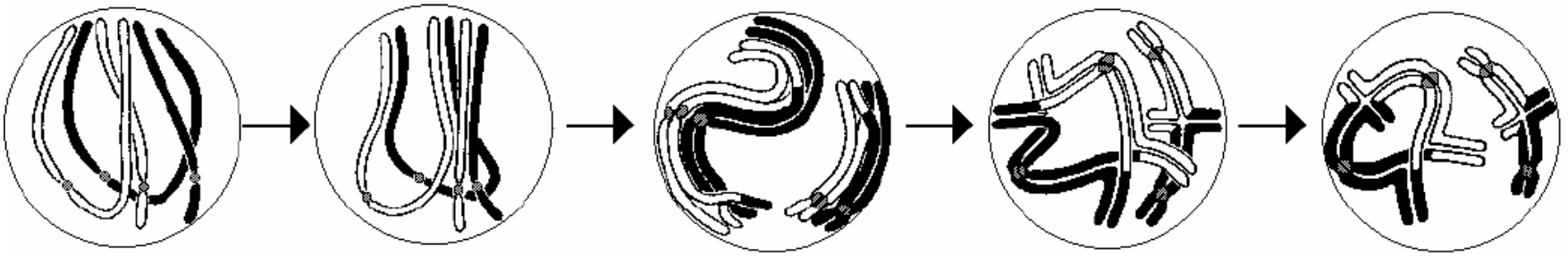


Abb. aus: NA Campbell, 2003, Biologie, Spektrum

Prophase I



- **Chromosomen** kondensieren, werden sichtbar
- Wanderung der **Centriolen** zu den Polen
- Aufbau der **Spindel**
- Zerfall der Kernhülle und der Nucleoli
- **Paarung** der **homologen** **Chromosomen** **(Synapsis)**
- Bildung des **Synaptonemalkomplexes** mit **crossing over**
- = "**Tetraden**"
- Prophase I längste Phase der **Meiose**

Prophase I

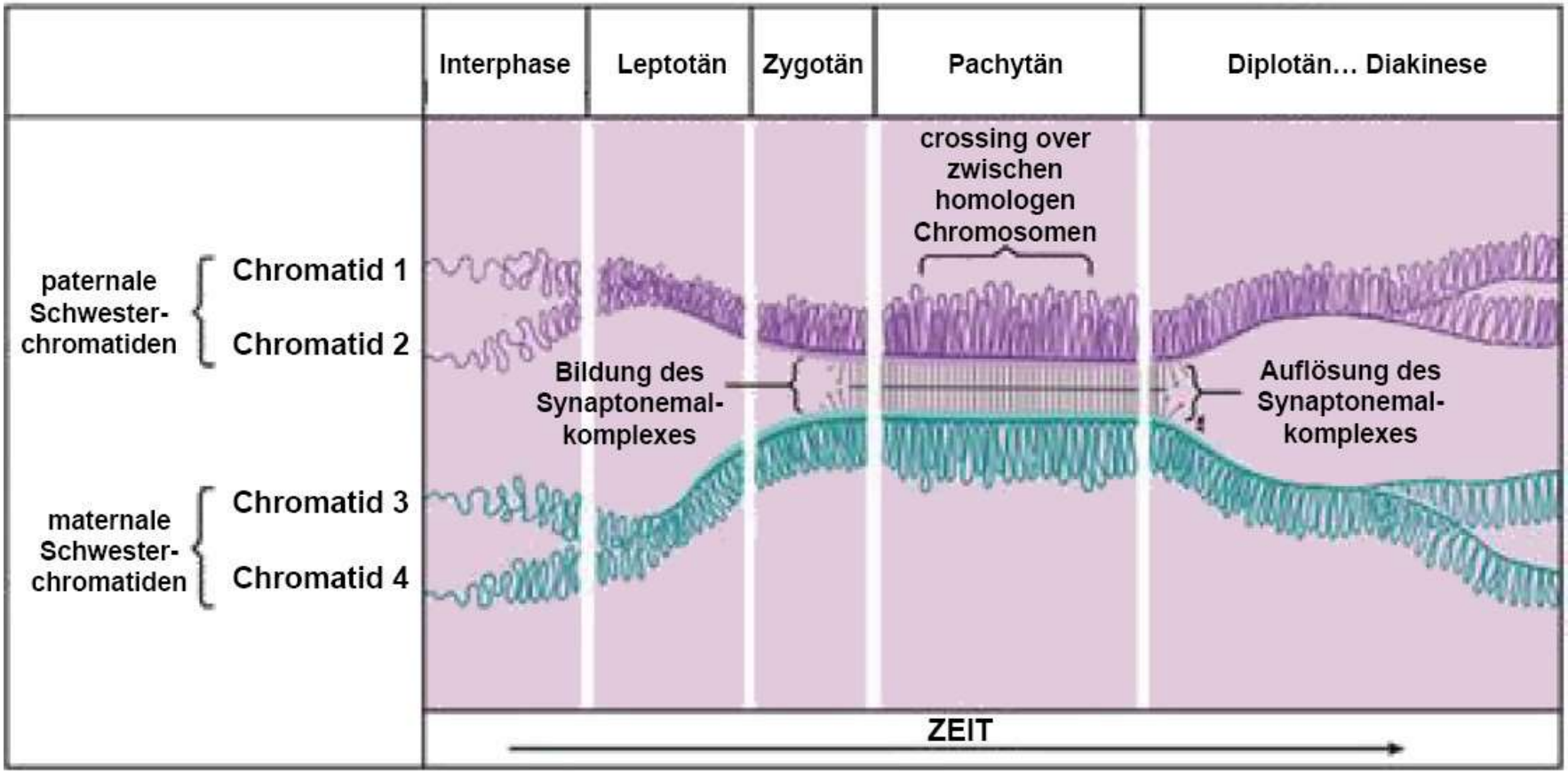


Abb. aus: NA Campbell, 2003, Biologie, Spektrum

Meiose II

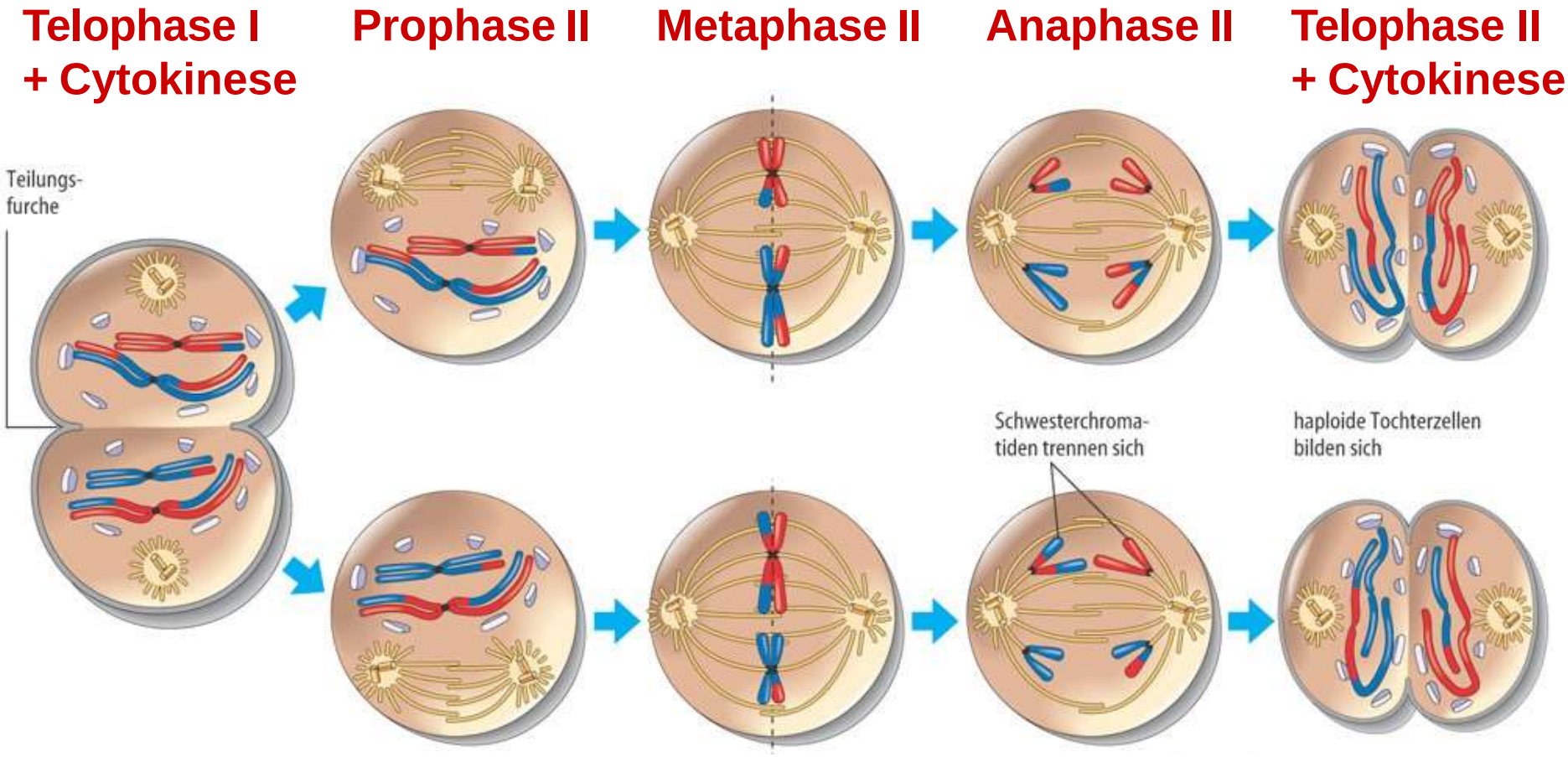


Abb. aus: NA Campbell, 2003
Biologie, Spektrum

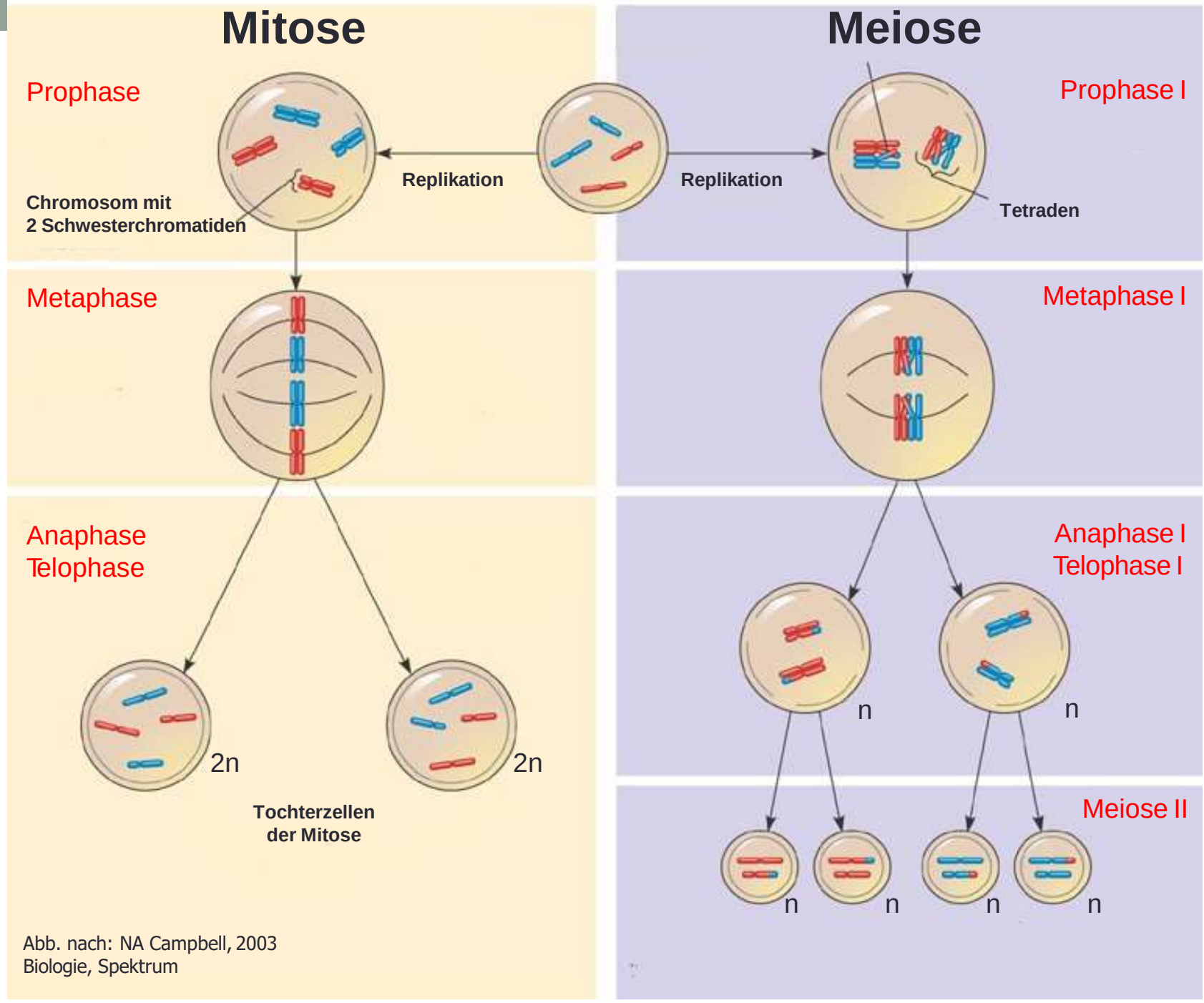


Abb. nach: NA Campbell, 2003
Biologie, Spektrum

Mitose

Vermehrung von **Körperzellen** (+ Geschlechtszellen)

erbgleiche Teilung: Jede Tochterzelle hat gleiche genetische Information wie Mutterzelle

es entstehen 2 Zellen mit **diploidem** (2n) Chromosomensatz

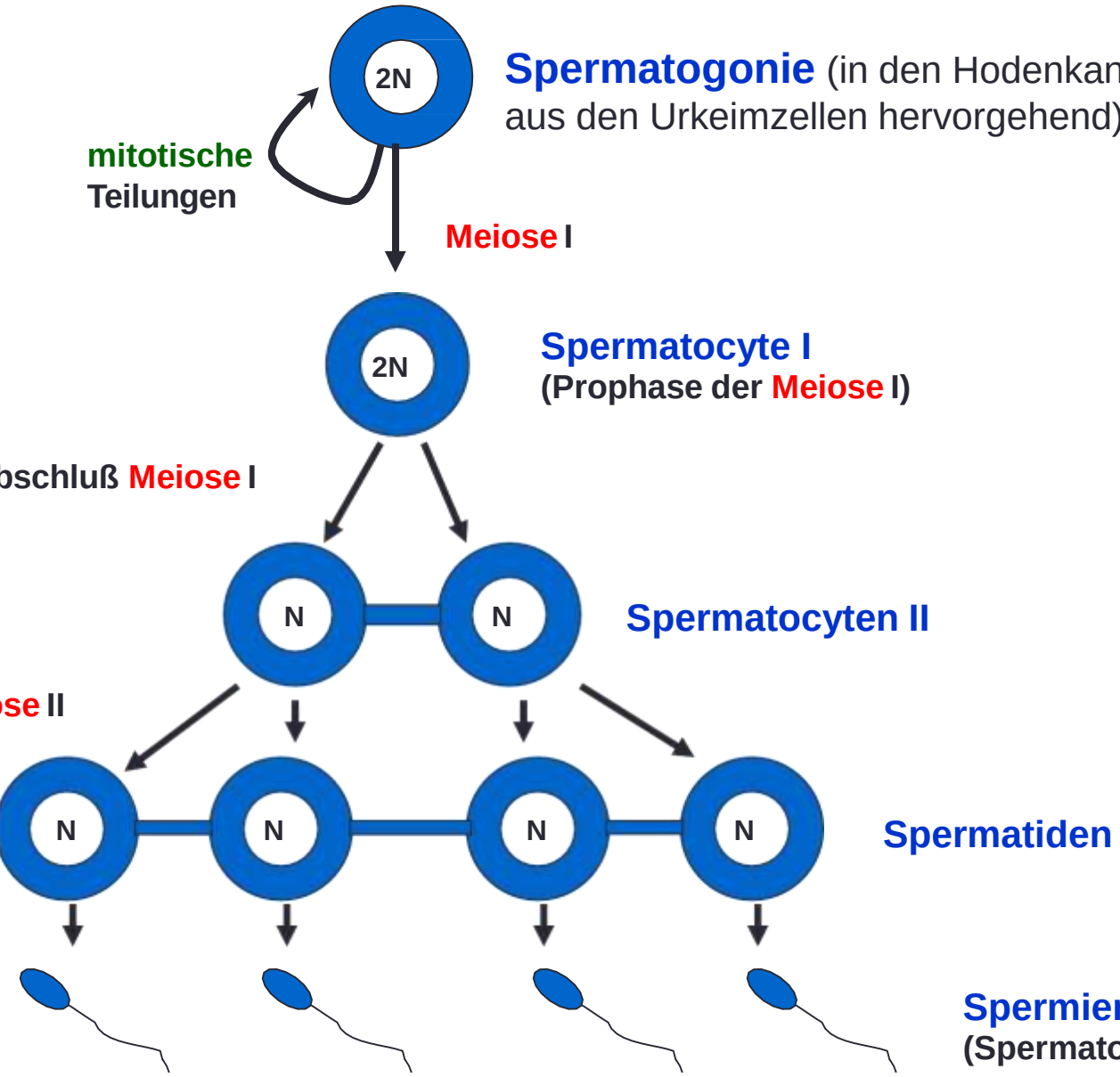
Meiose

Bildung von **Geschlechtszellen**

erbungleiche Teilung: Es entstehen 4 genetisch verschiedene Zellen

es entstehen 4 Zellen mit **haploidem** (n) Chromosomensatz

Spermatogenese: Die Herstellung der Spermien



Spermatogonie (in den Hodenkanälchen aus den Urkeimzellen hervorgehend)

Spermatocyte I
(Prophase der Meiose I)

Spermatocyten II

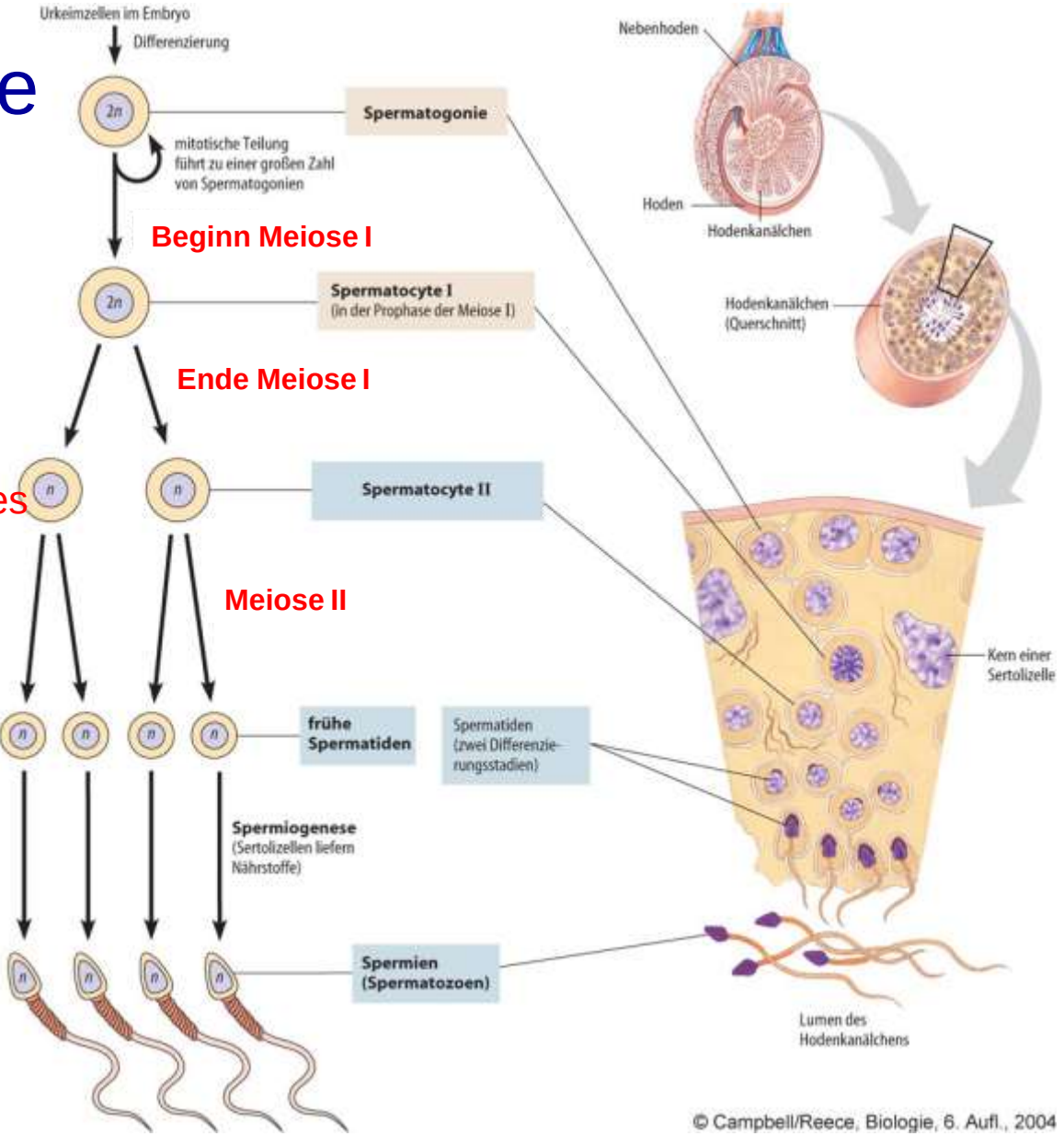
Spermatiden

Differenzierung:
Spermiogenese

Spermien
(Spermatozoen)

Spermatogenese beim Menschen

- Nach **Einsetzen** der **Pubertät:**
- **Gonadotropine** (aus Hypophyse)**:**
  FSH (*follicle stimulating hormone*) + **LH** (luteinisierendes Hormon)
  => regen Hoden (Leydig-Zwischenzellen) an, **Testosteron** zu produzieren
  => Beginn Meiose
- **Sertolizellen** versorgen Spermatocyten
- Dauer bei Maus 34,5 Tage, Mensch ~ 70 Tage

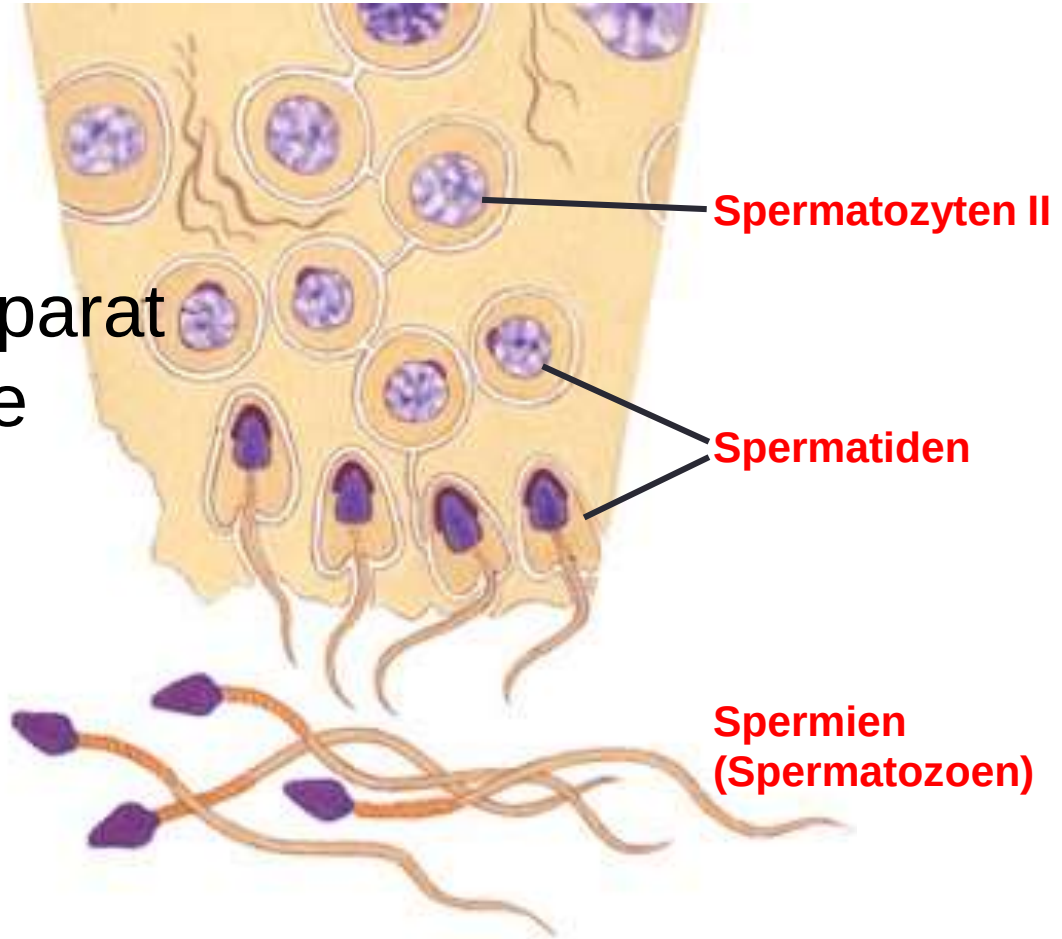


Beim Menschen läuft die Spermatogenese permanent ab, bei anderen Tieren kann sie jahresperiodisch schwanken.

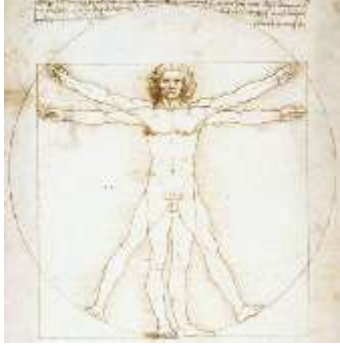
Spermiogenese:

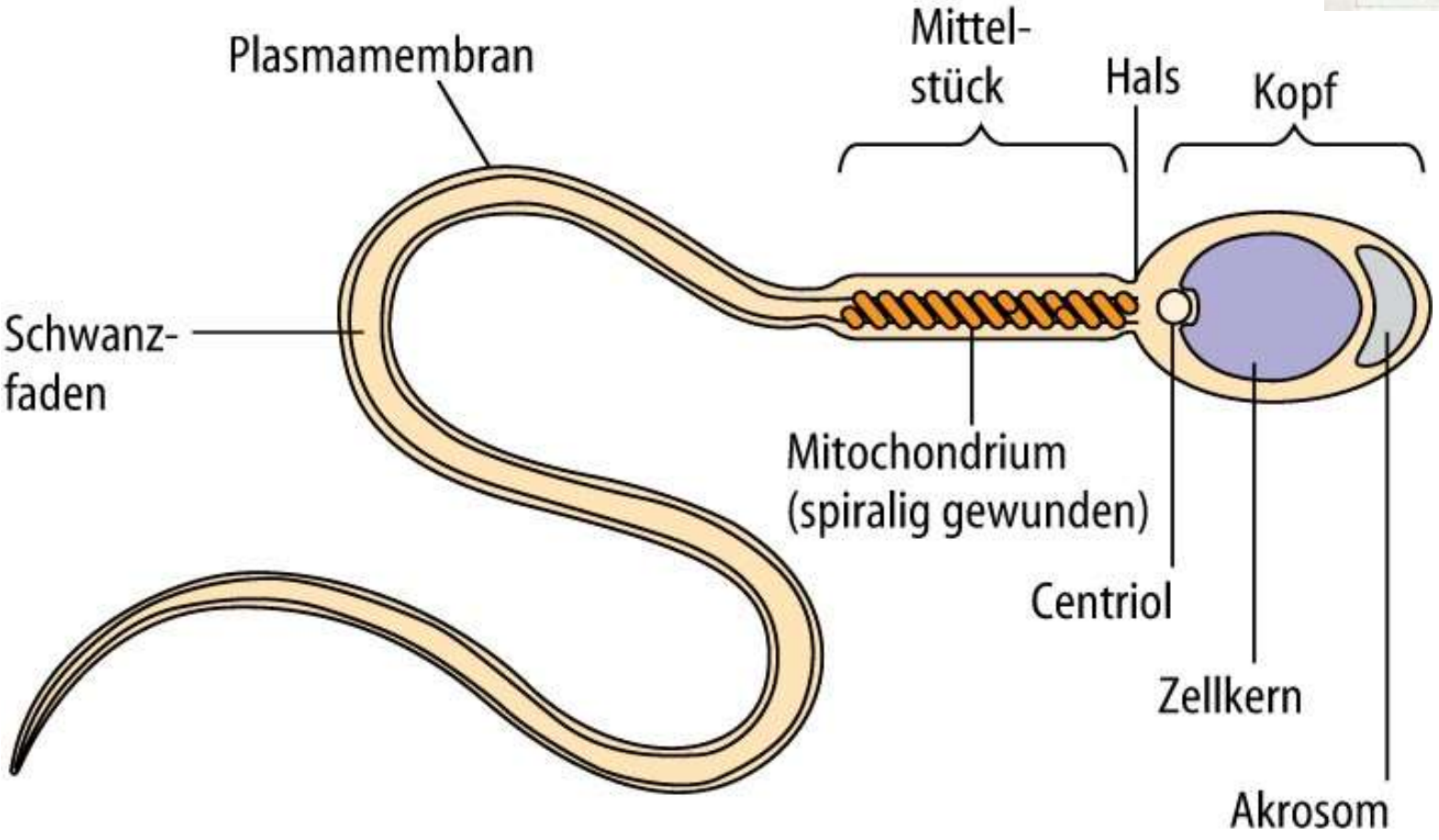
=> Spermatozyten II
differenzieren sich über
Spermatiden zu
Spermatozoen:

- Akrosom aus Golgi-Apparat
- Ausbildung der Flagelle
- Ersetzung der Histone durch Protamine
- Mensch: 10^{12} bis 10^{13} Spermien/Lebenszeit



Aufbau eines Spermiums





© Campbell/Reece, Biologie, 6. Aufl., 2004

Oogenese: Schema

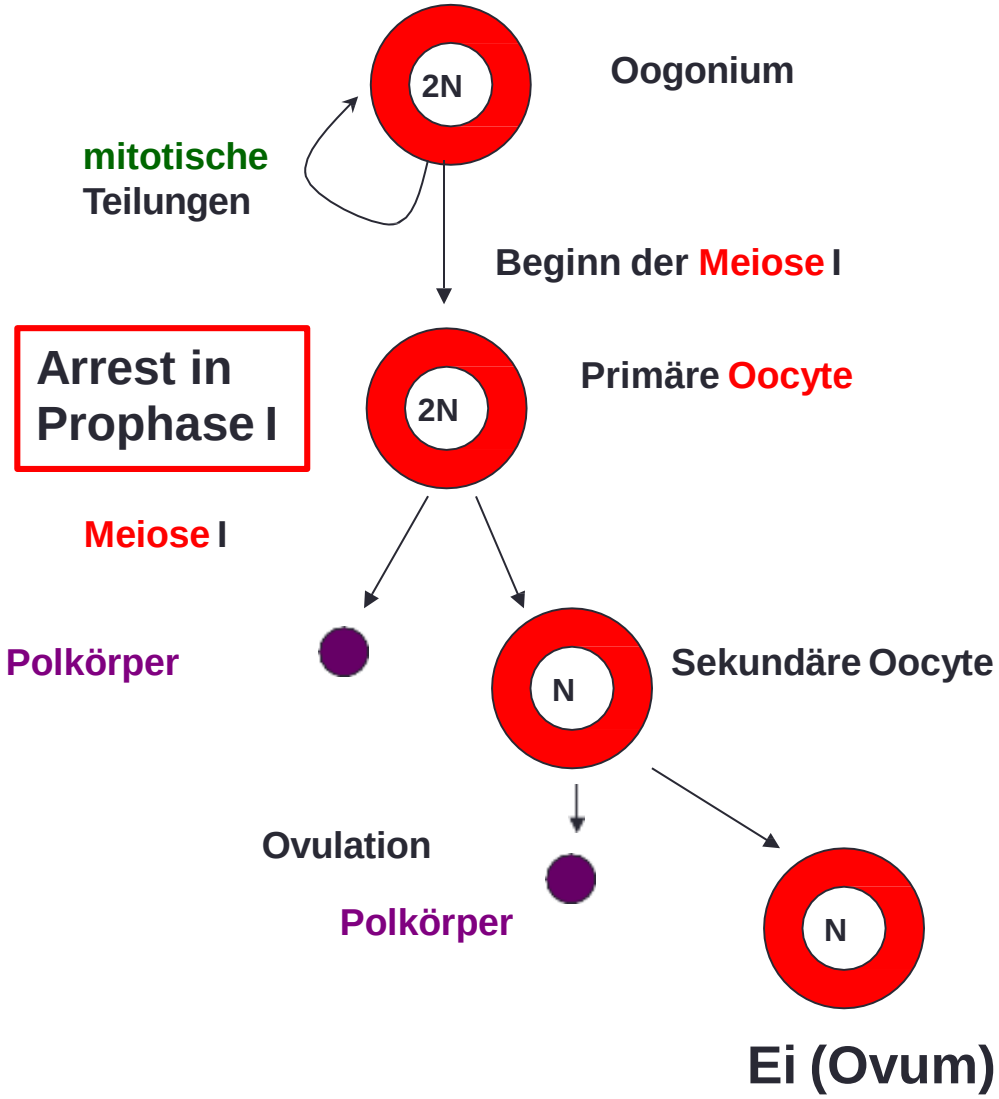
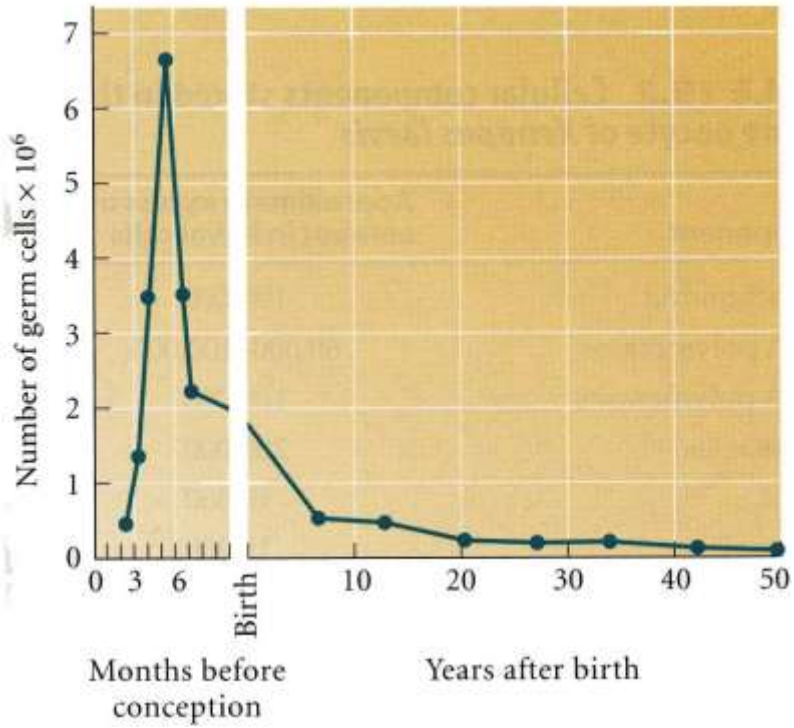


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.



Produktion: 7 Mio;
~ 500 Oozyten
erreichen Eisprung

Oogenese:

Herstellung und Bevorratung der Eizelle

Mensch: Arrest der Oozyte in Prophase I:

- Einlagerung von Speichermaterial (**Dotter**)
- **mRNA** und **Ribosomen** für Frühentwicklung
- "Faktoren" (mRNA, Proteine) => Dorso-ventral-Achse, Keimplasma...
- Versorgung erfolgt via **Follikelzellen**

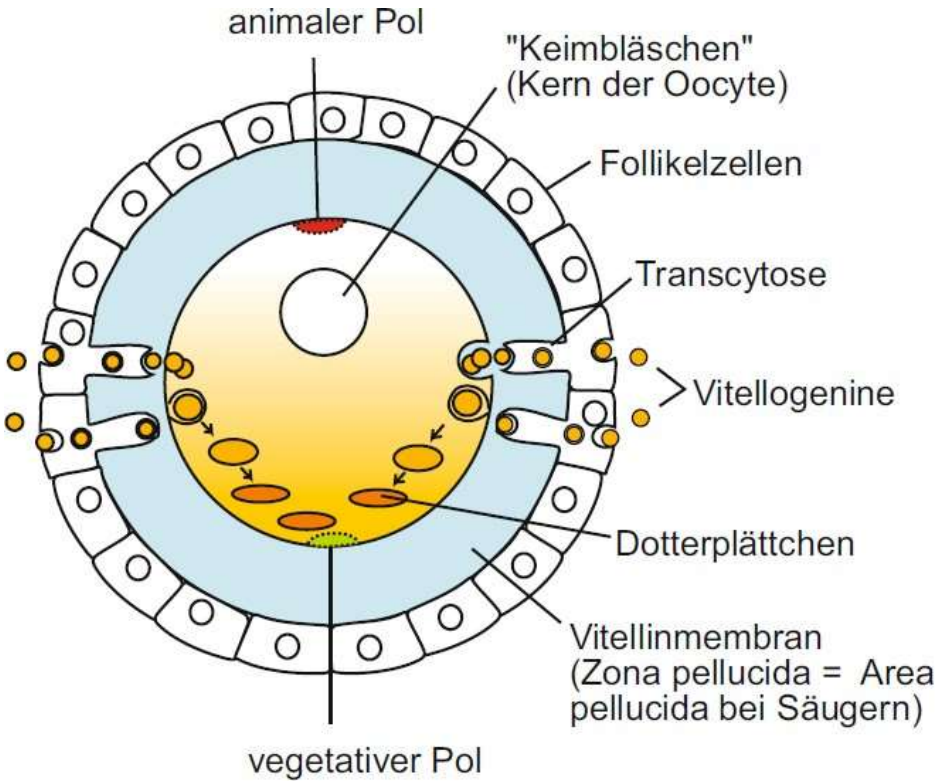


Abb. aus: Müller, Hassel: Entwicklungsbiologie, 5. Auflage

Oogenese:

Herstellung und Bevorratung der Eizelle

- **Prophase I:**
  Lampenbürsten-chromosomen + multiple Nukleoli

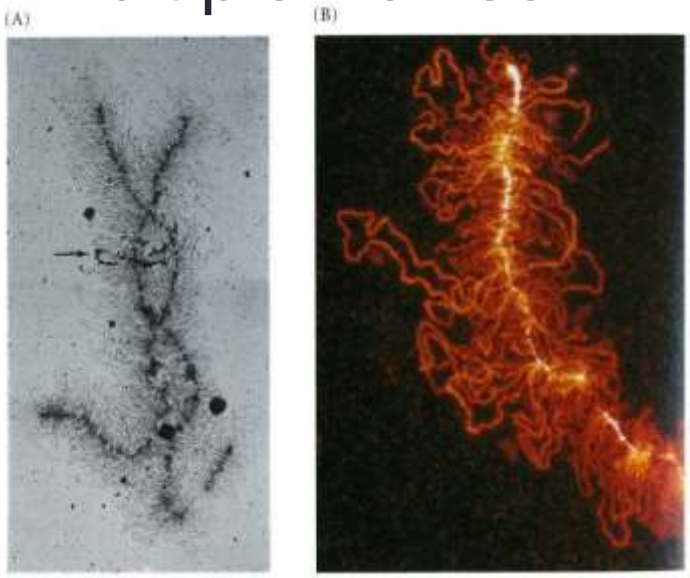


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

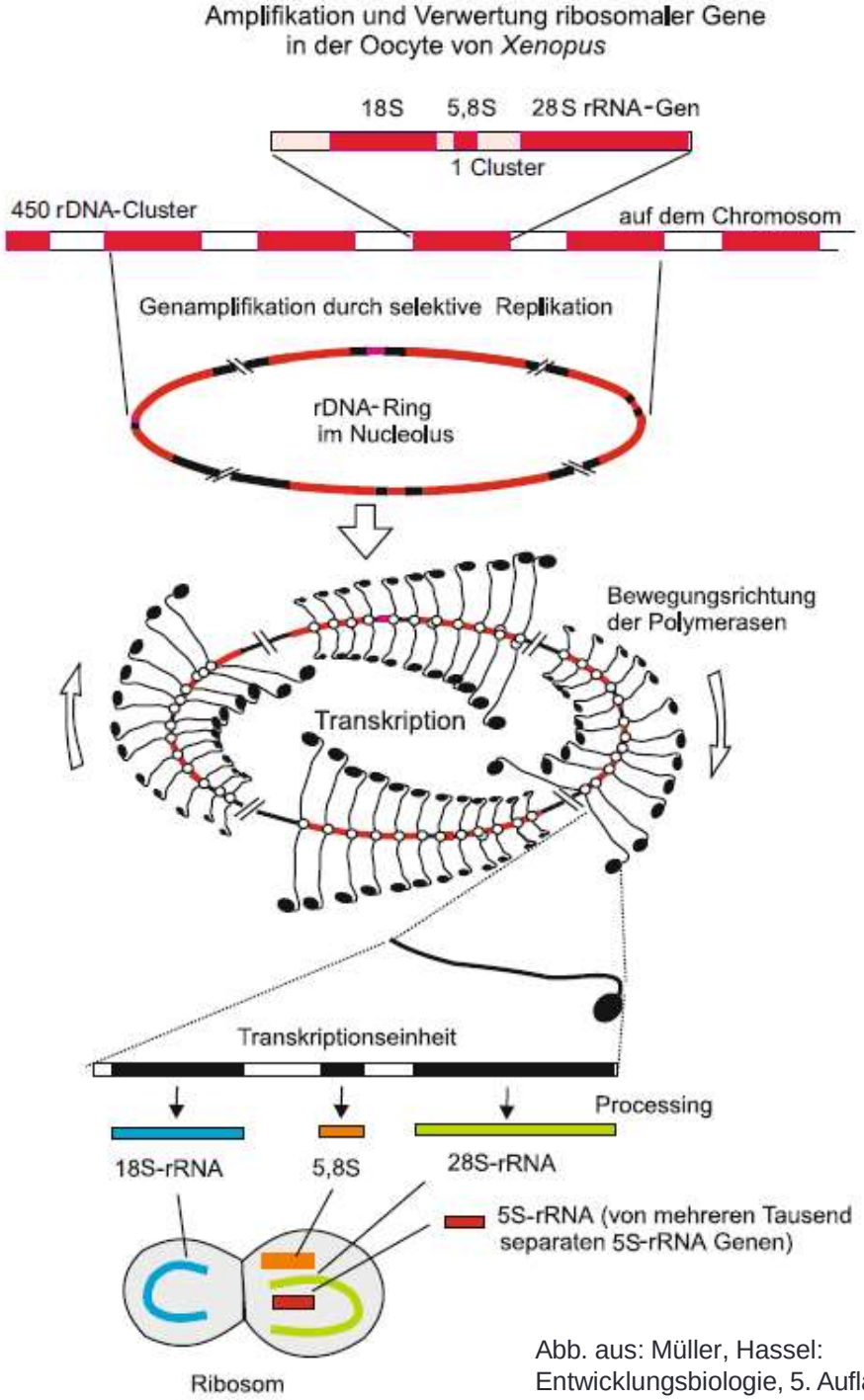


Abb. aus: Müller, Hassel: Entwicklungsbiologie, 5. Auflage

Oogenese:

Herstellung und Bevorratung der Eizelle

- Fortsetzung der Oogenese: **FSH + LH** stimulieren Follikel zur Freisetzung von **Östradiol** und **Progesteron**

- => Fortsetzung der Meiose:
  - Kondensation der Chromosomen
  - Abschnürung des ersten Polkörpers
  - Auflösung der Kernhülle

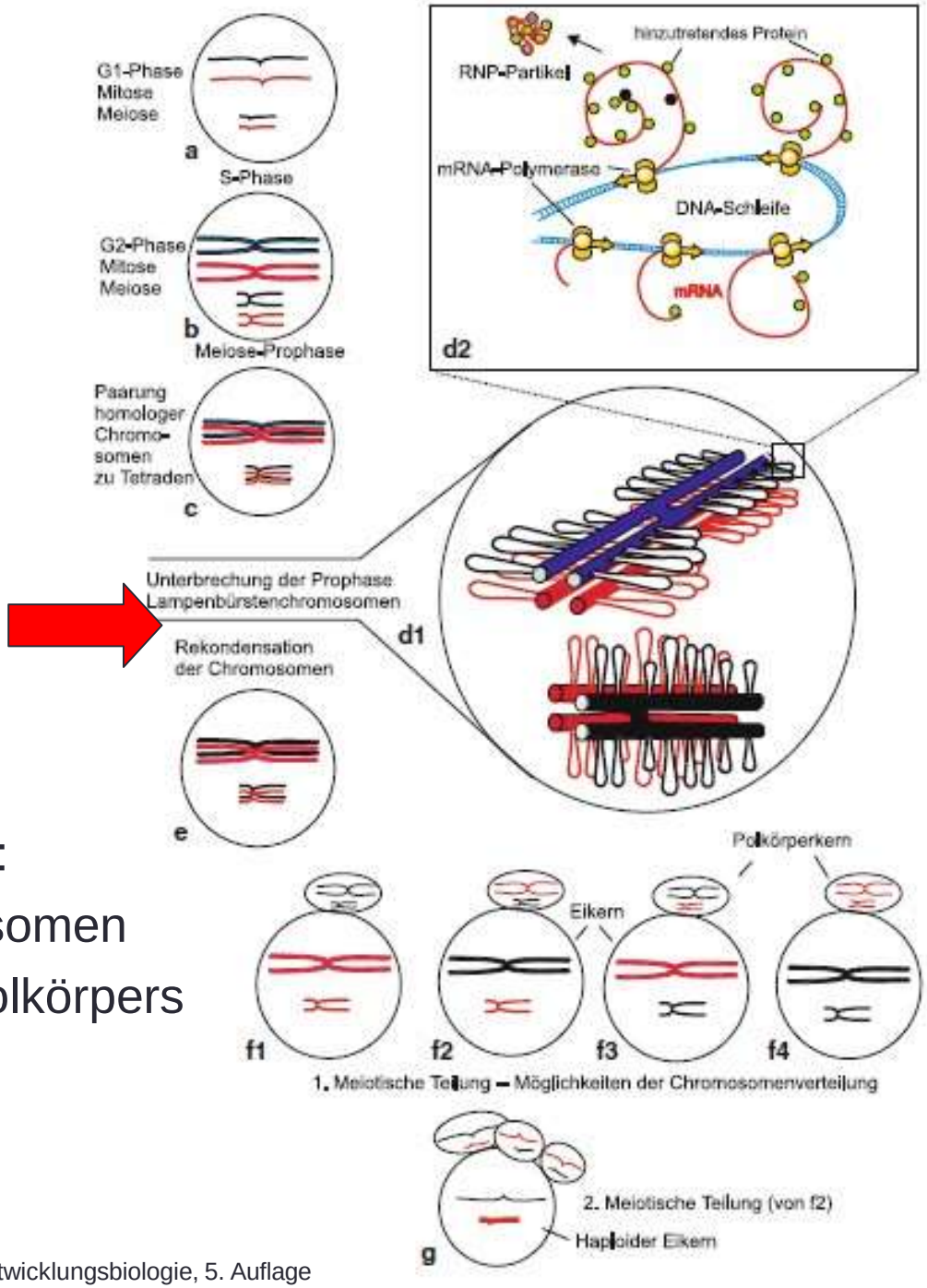
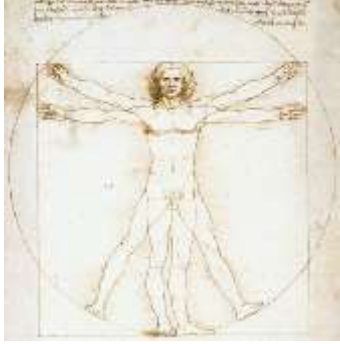
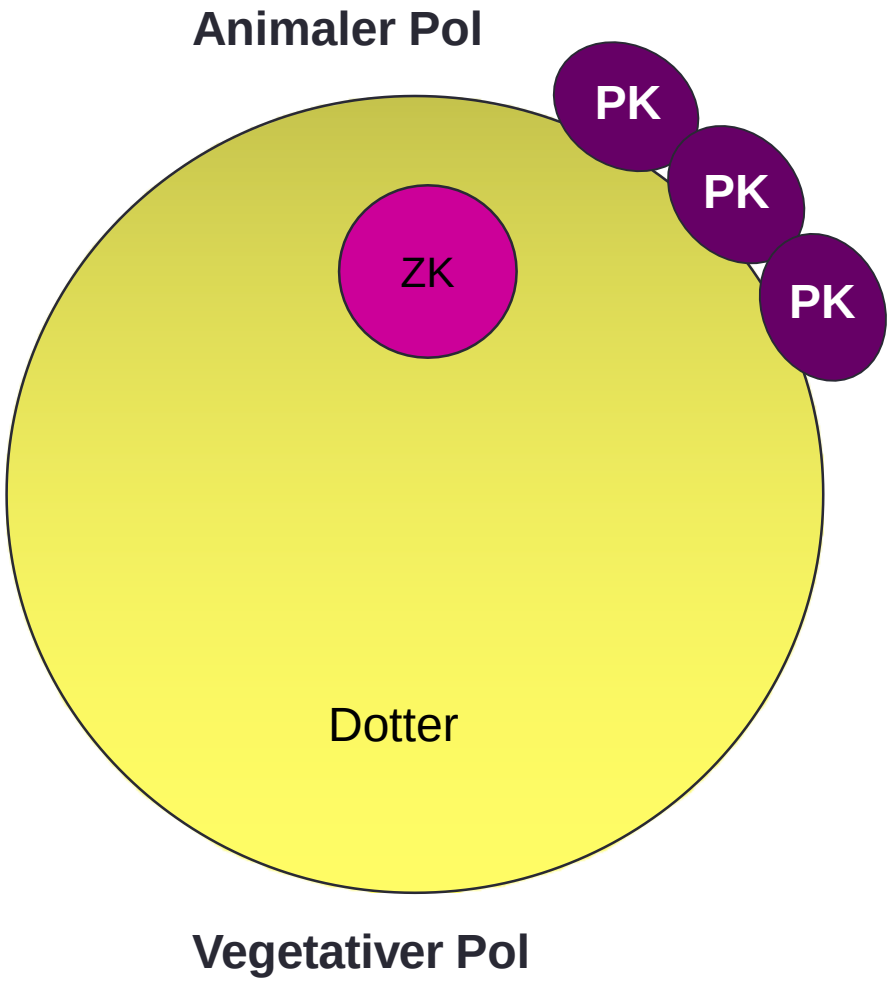


Abb. aus: Müller, Hassel: Entwicklungsbiologie, 5. Auflage

Aufbau der fertigen Oozyte



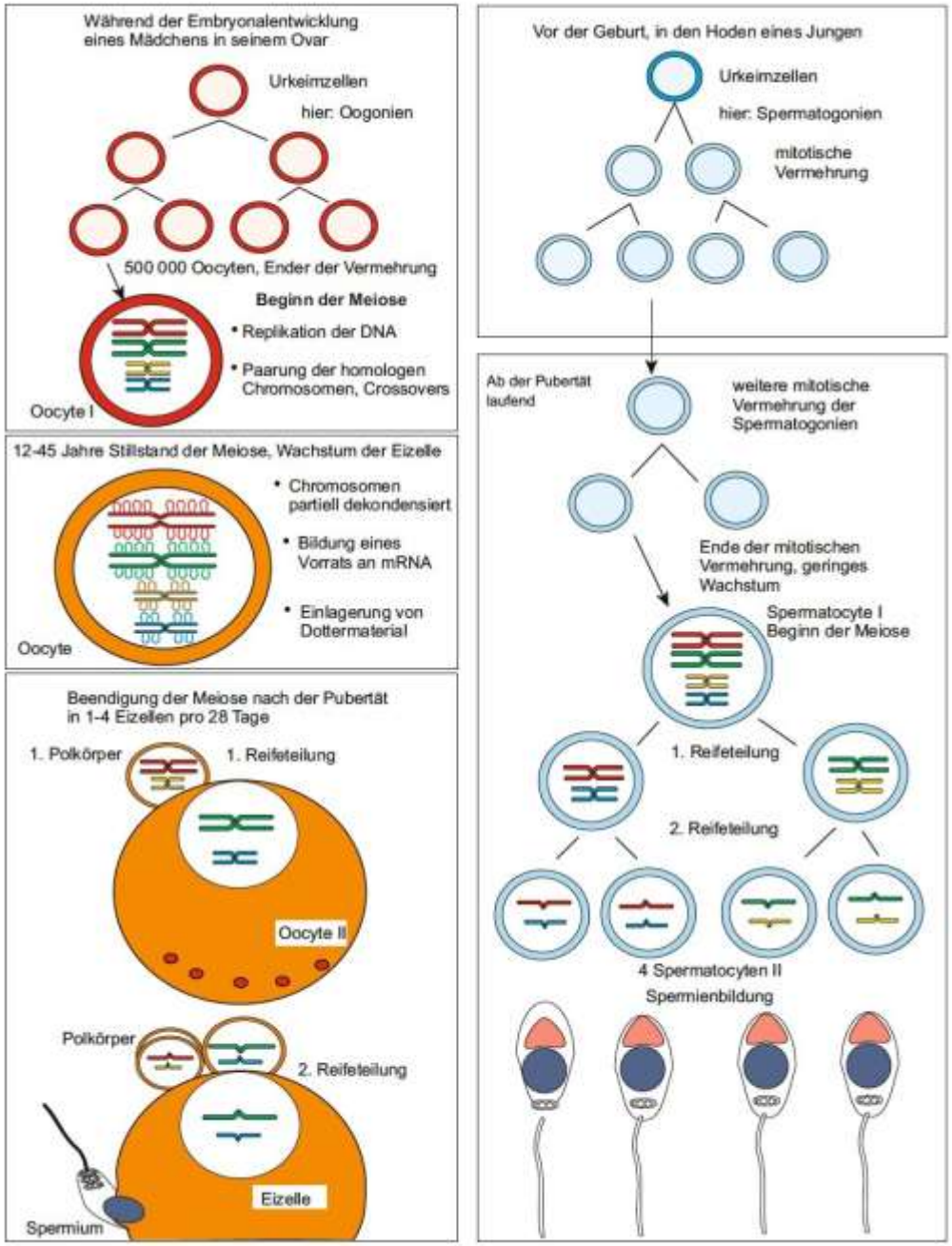


- **Dotter** meist am vegetativen Pol der Eizelle
- Zellkern (ZK; = "**Keimbläschen**") zum animalen Pol verlagert
- **Polkörper** (PK) nach Meiose nahe dem Zellkern
- Animaler – vegetativer Pol werden durch ZK und/oder Dotter bestimmt

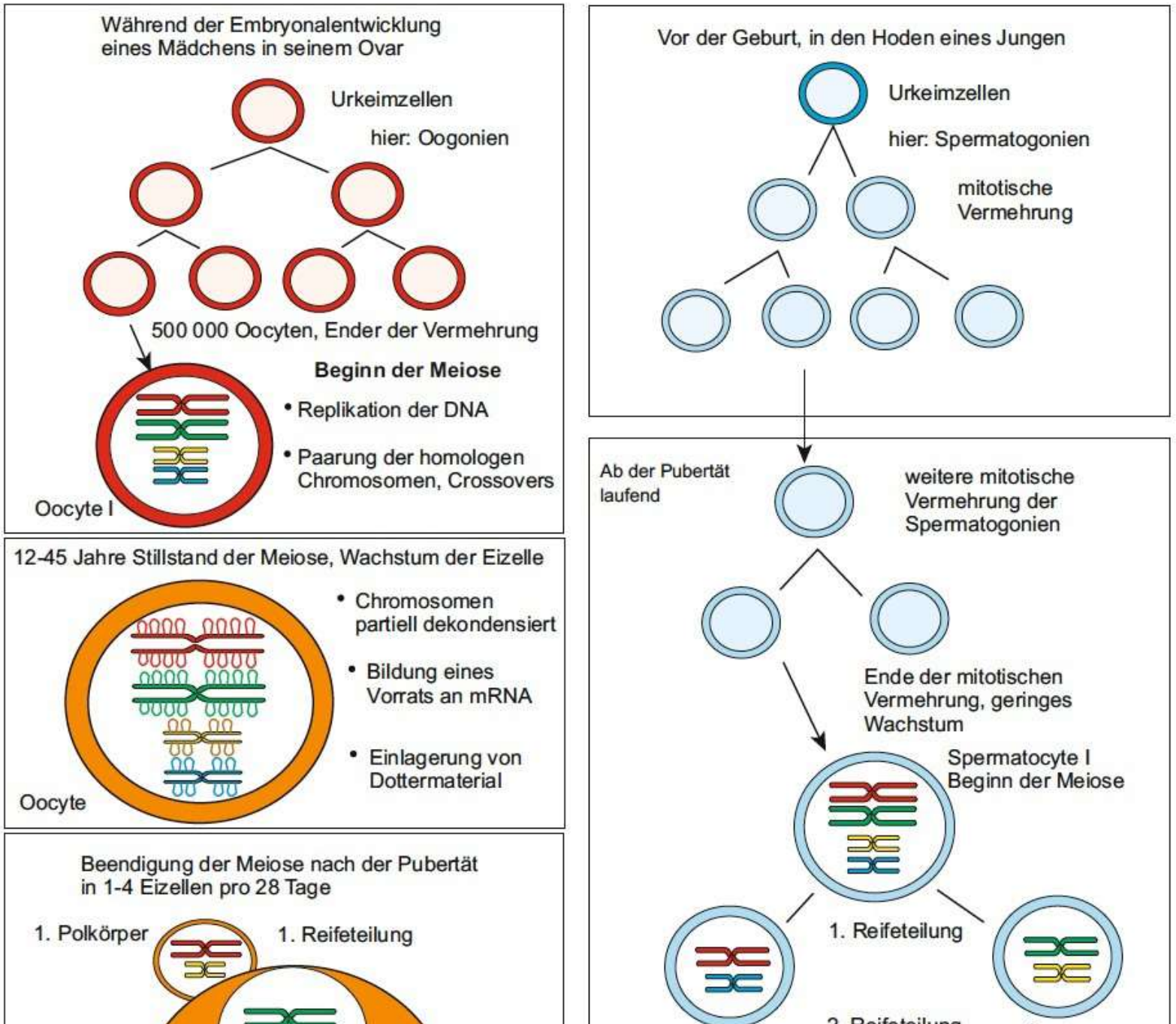
Oogenese und Spermatogenese im Vergleich

Oogenese ♀	**Spermatogenese** ♂
Begrenzte Zellpopulation mit einmaligem Beginn der Meiose	Permanente Meiose aus sich mitotisch teilenden Stammzellen
1 Gamet pro Meiose	**4 Gameten** pro Meiose
Verzögerung der Meiose mit Arrest in **Prophase I**	Meiose: Tage – Wochen, ohne Arrest
Differenzierung des **diploiden** Gameten	Differenzierung des **haploiden** Gameten

Oogenese und Spermatogenese im Vergleich



Oogenese und Spermatogenese im Vergleich I:


Während der Embryonalentwicklung eines Mädchens in seinem Ovar
Urkeimzellen
hier: Oogonien
500 000 Oocyten, Ender der Vermehrung
Beginn der Meiose
• Replikation der DNA
• Paarung der homologen Chromosomen, Crossovers
Oocyte I
12-45 Jahre Stillstand der Meiose, Wachstum der Eizelle
• Chromosomen partiell dekondensiert
• Bildung eines Vorrats an mRNA
• Einlagerung von Dottermaterial
Oocyte
Beendigung der Meiose nach der Pubertät in 1-4 Eizellen pro 28 Tage
1. Polkörper
1. Reifeteilung
Vor der Geburt, in den Hoden eines Jungen
Urkeimzellen
hier: Spermatogonien
mitotische Vermehrung
Ab der Pubertät laufend
weitere mitotische Vermehrung der Spermatogonien
Ende der mitotischen Vermehrung, geringes Wachstum
Spermatocyte I
Beginn der Meiose
1. Reifeteilung

Spermium – Eizelle:

Genetische Unterschiede

- **Mitochondrien** nur von der Mutter

  => Erlaubt z.B. Rückschlüsse über die Stammesgeschichte des Menschen

- **Väterliches** und **mütterliches** Genom **nicht** gleichwertig (Bsp. *Chorea Huntington*)

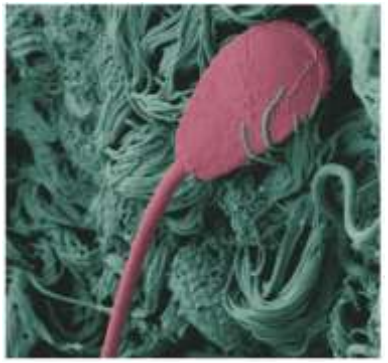
- Grund: Unterschiedliches **Methylierungs**muster der DNA (=> Prägung [Imprinting] => Epigenetik)

Zusammenfassung

- Kurze **Geschichte** der Entwicklungsbiologie (nicht für die Klausur!) und erster Überblick
- Die **Keimbahn** lebt weiter!
- **Spermatocyten** und **Oozyten** gehen aus Urkeimzellen hervor
- **Mitose** vs. **Meiose**
- **Gametogenese**: Spermatogenese + Oogenese

- Müller & Hassel: Kapitel 1, 2 und 8
- Wolpert: Kapitel 1 und 11.1 – 11.6
- Gilbert: Kapitel 1 + 17

Nächste Stunde:



04.06.2018

- Der Beginn des Lebens
- Furchungsteilung(en)
- Gestaltbildung: Gastrulation ff.
- Modell: Seeigel

➢ Wolpert: Kapitel 5.7 – 5.13, 7.1-7-7, 11.7-11.9
➢ Müller & Hassel: Kapitel 2, 3, 9-11
➢ Gilbert: Kapitel 7 + 8